Aus der Strahlenklinik der Universität Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. R. du Mesnil de Rochemont

Ergebnisse der Strahlentherapie bei Rezidiven des Kollumkarzinoms

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Andreas Schreier

aus Wernigerode

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Strahlenklinik der Universität Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. R. du Mesnil de Rochemont

Ergebnisse der Strahlentherapie bei Rezidiven des Kollumkarzinoms

UNIV. KLINIK MED.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Andreas Schreier

aus Wernigerode

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 19. 11. 1968 .

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät .

Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub

Referent: Prof. Dr. med. F. Heß

Coreferent: Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont

G L I E D E R U N G

Thema :

Ergebnisse der Strahlentherapie bei
Rezidiven des Kollumkarzinoms

Seite:

A) Einleitung: I. Das Kollumkarzinom

a) Die Häufigkeit 2
b) Zur Ätiologie 4
c) Möglichkeiten der Früherkennung 6
d) Therapie und Behandlungsergebnisse 9

B) Hauptteil : II. Das Rezidiv des Kollumkarzinoms

1.) Der Rezidivbegriff und die Schwierigkeiten seiner Abgrenzung 13
a) Definition des Rezidivs 17

2.) Diagnose, Fehldiagnose und Symptomatik 19

3.) Die Häufigkeit der Rezidive 24

4.) Über den Zeitpunkt des Auftretens der Rezidive 30
a) Das Spätrezidiv 34

5.) Die Lokalisation und Ausdehnung 37
a) Die Abhängigkeit der Prognose vom Ort des erneuten Tumorwachstums 38

b) Das metastatische Rezidiv 41

c) Die zeitliche Prädilektion einzelner Rezidivlokalisationen 43

III. Behandlung und Heilungsergebnisse

a) Behandlungsmethoden der Strahlenklinik Marburg seit 1950 47

b) Überlebenszeit und Heilungsergebnisse 57

c) Vergleich mit den Erfolgsergebnissen aus dem Schrifttum 62

C) Zusammenfassung 65a

D) Literaturverzeichnis 66

I) DAS KOLLUMKARZINOM

a) Die Häufigkeit :

Trotz aller Fortschritte in Krebsforschung, Diagnose und Behandlung stirbt noch beinahe jeder 5. Bewohner der Bundesrepublik an dieser schicksalsschweren Krankheit.(5). Für den Staat New York berechneten GOLDBERG und Mitarbeiter, daß sogar jede 4. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Karzinom erkrankt (22). Eine der häufigsten Lokalisationen für die Krebsentstehung bei der Frau ist der Gebärmutterhals. In der Krebsstatistik aus Mitteldeutschland, wo seit November 1952 Krebs und auch Krebsverdacht meldepflichtig sind, nimmt das Kollumkarzinom mit einer Häufigkeit von 16 % die Spitzenstellung vor Mamma- und Magenkarzinom ein (KETTLER). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt WILDNER in einer umfangreichen Statistik für Deutschland: Er errechnete den Anteil des Gebärmutterhalskarzinoms von allen Neuerkrankungen an bösartigen Geschwülsten mit 20,1 % (109) bei Frauen in den Jahren 1953 und 1954. Wir können also annehmen, daß in Deutschland das Kollumkarzinom für die weibliche Bevölkerung die größte Bedeutung von allen bösartigen Tumoren besitzt; obgleich es für die Bundesrepublik noch keine Krebsmeldepflicht gibt und uns somit sichere Zahlen fehlen. Die Häufigkeit des Kollumkarzinoms ist nicht in allen Ländern gleich, sondern es gibt erhebliche Unterschiede sowohl in der Stellung dieses Krebses im Vergleich zu anderen bösartigen Geschwülsten als auch in der Zahl der Neuerkrankungen, in Norwegen und Schweden geringer als in den Vereinigten Staaten (24). Während in Rotchina und einigen Entwicklungsländern das Kollumkarzinom häufiger auftritt als andere Karzinome (24, 112), zählt man es in Israel zu den seltenen Krebserkrankungen (35).

Wie sehr die Krebsentstehung von Lebensweise und Gewohnheiten abhängt, zeigt die Tatsache, daß viele Krebsleiden bei Städtern deutlich häufiger auftreten als bei

ländlicher Bevölkerung. In Norwegen und Iowa konnte statistisch nachgewiesen werden, daß Stadtbewohnerinnen etwa doppelt so oft an einem Kollumkarzinom erkranken wie Frauen aus ländlichen Gebieten (114, 82).

Obgleich die Heilungserfolge gerade bei diesem Krebsleiden besonders gut sind, und die Todeszahlen absinken (92), zeichnet sich diese Krankheit durch besondere soziale Härte aus. Während Krebs allgemein eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters ist, ja sogar als Absterbekrankheit bezeichnet wird (1, 75, 81, 85, 90), erkranken die Frauen, vornehmlich Mütter mehrerer Kinder, auf der Höhe ihres Lebens zu einem Zeitpunkt am Kollumkarzinom, zu dem sie für die Familie unersetzlich sind. Daß relativ oft Schwangere betroffen sind, verdeutlicht dies. Erschwerend kommt hinzu, daß die meisten Patientinnen mit Portiokarzinom aus unbemittelten Bevölkerungsschichten stammen. (24c, 88).

Ib) Zur Ätiologie:

Zum Kollumkarzinom - im englischen Schrifttum "Carzinoma of the Cervix"- zählt man infolge des gleichen Ausbreitungsmodus den selteneren Zervixhöhlenkrebs und das Portiokarzinom,bei dem es sich fast immer um einen Plattenepithelkrebs handelt.Abgesehen vom Adenokarzinom der Zervix,das man zu den "endogenen" Krebsen rechnet,gehört das bedeutend häufigere Plattenepithelkarzinom der Portio zu den "lokalen Reizkrebsen"(39,64). Es ist viel über die Krebsentstehung geschrieben und gestritten worden,und es herrscht auch heute keine Einigkeit.Nach HILLEMANNS kann folgendes als gesichert oder als sehr wahrscheinlich angesehen werden: Das Portiokarzinom entsteht auf dem Mutterboden der sogenannten Umwandlungszone,dem Grenzgebiet zweier in ihrem biologischen Charakter sehr differenten Epithelarten:"Im Verlauf der Abheilungsvorgänge einer Ektopie der Zervixschleimhaut kommt es zur Überhäutung mit einem dünnen,noch undifferenzierten Regenerationsepithel.Durch verschiedenste Faktoren,die für Regenerationsprozesse verantwortlich gemacht werden können,wie chronische Entzündungen in der Gestationsperiode des Weibes,zyklischen Milieuveränderungen im Rahmen der Periodenblutungen,chronische Irritation im Rahmen der Vita sexualis, Geburten und Aborte usw. kann es zur Störung der Ausdifferenzierung kommen.Diese ständigen Reize verhindern eine Ausreifung des Plattenepithels.Es kommt zu einem Differenzierungsstop (34).In einigen Fällen erfolgt eine Richtungsänderung der Differenzierung zum "atypischen Epithel",das bereits als Präkanzerose gedeutet wird" Anders gesagt ist die Entstehung des Portiokarzinoms als maligne Fehlregeneration aufzufassen.Die Latenzzeit zwischen dem atypischen Epithel oder dem sogenannten Oberflächenkarzinom und dem infiltrativen Wachstum des Portiokarzinoms dauert in den meisten Fällen 1 bis 5 Jahre (34a). Die Schädlichkeiten,die für die Karzinomentstehung verantwortlich gemacht werden ,wurden bisher nur in einem Satz verallgemeinert

umrissen. Auf klinisch-statistischem Wege hat man mehrere Noxen gefunden, deren kanzerogene Wirkung man allgemein anerkennt, obgleich es vereinzelt noch Gegenstimmen gibt.
Zur Krebsentstehung sind neben einer individuellen Disposition eine Vielzahl von Reizen nötig. Dabei entscheidet ein Faktor fast niemals allein über die Entstehung von Krebs (10, 75).
Folgenden Schädlichkeiten wird eine Bedeutung bei der Entstehung des Kollumkarzinoms beigemessen:

1. Frühe und häufige sexuelle Beziehungen (10, 24c, 53 A)
2. ungenügende Sexualhygiene (53 A)
3. Smegma (10, 24c, 53 A)
4. Zahl der Geburten, besonders vor dem 25.Lebensjahr (10, 67, 112) (wird von einigen Autoren bestritten und auf Punkt 1 zurückgeführt (53 A))
5. Chronische und rezidivierende Entzündungen, wobei den Geschlechtskrankheiten eine besondere Bedeutung abgesprochen wird (10).
6. Viren (10, 24c)
7. erhöhter Östrogenspiegel (10, 110)
8. verspätete Menarche (67, 68, 79)
9. Leberdysfunktion, Vitamin-B-Mangel (10).

Von besonderer Bedeutung sind zweifellos:

10. Konstitution, individuelle Disposition und Genanlage. (so konnte bei Zwillingen und auch bei Schwestern eine erhöhte Erkrankungsquote nachgewiesen werden .) (10, 24c, 94)

GRAHAM, SCOTTO und PALOUCEK weisen ferner noch auf den "sozial-ökonomischen Stress" und auf das Trauma der modernen Zivilisation hin:

11. Zivilisation und westlicher Lebensstandard (24c,44,94)
12. Berufstätigkeit der Frau (91)
13. niederer sozialer Status (67)
14. unglückliche Frauen (Witwen, Geschiedene) (24c)

Leider trägt die Kenntnis der verschiedenen krebsauslösenden Ursachen kaum dazu bei, die Krebserkrankung zu verhindern; denn keine Frau ist in der Lage, sich durch Vermeiden dieser Schädlichkeiten vor dem Carcinoma colli uteri zu schützen.

Ic) Möglichkeiten der Früherkennung

Der Behandlungserfolg hängt weitgehend von der Ausbreitung des Tumors bei Therapiebeginn ab. Daher wird mit großem Nachdruck die Frühdiagnose gefordert (1, 66). Die subjektiven Erstsymptome sind leider keine Frühzeichen, und in diesem Stadium fällt die Diagnose dem Arzt leicht. Durch sorgfältige Spekulum- und Tastuntersuchung sowie einfache Hilfsmethoden ist es dem frei praktizierenden Arzt möglich, 80 - 85 % der Fälle zu diagnostizieren (HARTL, 71). In Deutschland kommt dem praktischen Arzt die größte Bedeutung bei der Krebserkennung zu (71), da er als Hausarzt das Vertrauen der Familie besitzt, und als erster zu Rate gezogen wird, wenn die Frauen sich zu einer Vorsorgeuntersuchung entschließen oder aber schon über Krankheitssymptome klagen. Das Ziel der Frühdiagnose wird aber nicht erreicht, weil die meisten Frauen der gefährdeten Jahrgänge infolge mangelnder Warnung, Bequemlichkeit und Wohlbefinden nicht regelmäßig zur Vorsorgeuntersuchung gehen. Etwa 10 - 20 % der verschleppten Kollumkarzinome gehen zu Lasten des zuerst konsultierten Arztes (66, 68, 71). JANISCH-RASKOVIC hebt in ihrer Monographie über das Kollumkarzinom im Schlußwort als erste von 11 Erkenntnissen hervor: " Was an Zeit durch Verzögerung der Behandlung verloren geht, kann durch die besten Methoden der Therapie niemals mehr nachgeholt werden ... . Jede Verzögerung rächt sich unerbittlich " . (43a)

Da es inzwischen durch die Weiterentwicklung der Diagnostik Methoden der Früherkennung mit ausreichender Treffsicherheit gibt, liegt das Ziel der Bekämpfung des gynäkologischen Karzinoms in der allgemeinen Einführung von Vorsorgeuntersuchung, wie sie von verschiedenen Gynäkologen vorgeschlagen werden (v. MIKULICZ-RADECKI 1957). Solche Reihenuntersuchungen gefährdeter Jahrgänge wurden zuerst in Ostpreußen (v. MIKULICZ-RADECKI und LÄWEN), in einigen Bezirken in Amerika (24d), Dänemark (66), Kanada (WAGNER) und auch in Rotchina (112) in großem Maße und mit Erfolg durchgeführt.(6). MARTIUS gibt die Häufigkeit der so entdeckten genitalen Karzinome z.B. einer gesunden Belegschaft einer Fabrik mit 1-3 ‰ an. Wählt man die Frauen der Altersgruppe aus, die besonders gefährdet sind, so wird die Zahl merklich größer, und JANISCH-RASKOVIC schätzt sie auf 0,5 % (438). Bei einer Massenuntersuchung in Peking wurden 8172 über 30-jährige Frauen erfaßt und bei 0,56 % der Chinesinnen ein Kollumkarzinom gefunden, von denen nahezu 3/4 beschwerdefrei waren (112). Nahezu 1 % der Frauen, die sich einer gynäkologischen Geschwulstvorsichtsuntersuchung unterziehen, haben einen Genitalkrebs (66). Doch handelt es sich hier um eine Auslese, die nicht für den deutschen Bevölkerungsquerschnitt repräsentativ ist, weil einige der Frauen durch Beschwerden zu der Untersuchung veranlaßt werden.

Als Suchmethoden haben sich vornehmlich die Cytodiagnostik, die Kolposkopie und die SCHILLER'sche Jodprobe bewährt. Bei verdächtigem Ergebnis dieser Untersuchungen ist eine Probeexcision (Knipsbiopsie, Punktbiopsie, Konisation) der veränderten Portiostelle durchzuführen - gegebenenfalls unter Führung des Kolposkops - und bei erhärteter histologischer Diagnose die Behandlung gleich anzuschließen. Der praktische Arzt kann ohne Schwierigkeiten die Spekulum- und Tastuntersuchung, die

SCHILLER'sche Jodprobe, den CHROBAK'schen Sondenversuch sowie die Cytodiagnostik anwenden, wobei allerdings die cytologische Beurteilung durch einen Fachmann erfolgen muß. Dem Facharzt stehen außerdem noch das Kolposkop und die Kolpomikroskopie nach ANTOINE und GRÜNBERGER zur Verfügung. Als Weiterentwicklungen der cytodiagnostischen Methodik seien die Phasenkontrastmikroskopie (WIED, ZINSER u.a.) und die Fluoreszenzmikroskopie (BERTALANFFY) erwähnt (27).
Mit der Cytodiagnostik allein, die vor 25 Jahren von PAPANIKOLAOU empfohlen worden ist, lassen sich über 90 % aller Kollumkarzinome aufspüren (55, 78, 105); außerdem werden auch Zellveränderungen gefunden, die zur Krebsentstehung prädestinieren. Die endgültige Entscheidung sollte aber immer der Biopsie mit anschließender histologischer Durchmusterung vorbehalten bleiben.

Id) Therapie und Behandlungsergebnisse

Nur zwei Behandlungsarten können zur Heilung führen: die Bestrahlung, meist eine Kombination aus Radiumeinlage und Tiefentherapie, und die Operation, welche in der Regel ebenfalls mit der Bestrahlung verbunden wird (17). Alle weiteren Methoden weisen bestenfalls Palliativerfolge auf und sind deshalb bei kurablen Karzinomen höchstens zur Unterstützung der Behandlung anzuwenden. Die Indikation zur Operation ist durch die Strahlentherapie nach und nach eingeengt worden und wird bei allgemeiner Operabilität nur noch bei Stadium I als berechtigt angesehen (66, 74, 81, 97). Für die weiter fortgeschrittenen Fälle stellt die Bestrahlung die Therapie der Wahl dar. Da die Stadieneinteilung nach klinischen Gesichtspunkten vor der Behandlung festgelegt wird und sich herausgestellt hat, daß auch im Stadium I der Krebs häufig schon die Uterusgrenze überschritten hat (24e, 65), wird fast ausnahmslos ca. 6 Wochen nach dem Eingriff nachbestrahlt (17, 92). Auch die umgekehrte Methodik, erst zu bestrahlen und zwar mittels Radiumeinlagen und anschließend zu operieren, findet Anhänger (43c). Es gibt zwei Operationswege, die beide aus der Wiener Schule hervorgegangen sind: die häufiger angewandte abdominale Methode, benannt nach WERTHEIM und die vaginale SCHAUTA'sche Operation. Letztere verlangt eine Spezialausbildung. Beide Methoden erreichen in der Hand des Geübten nahezu die gleichen Heilungsergebnisse (66). Die von BRUNSCHWIG angegebene Eviszeration des kleinen Beckens ist in Mitteleuropa wegen der hohen Mortalität und des Ausmaßes der Verstümmelungen weitgehend abgelehnt worden (92, 97). Man räumt ihr bei strahlenresistenten Karzinomen und Rezidiven eine begrenzte Indikationsberechtigung ein. Viele Kliniken sind ausschließlich strahlentherapeutisch eingestellt (Schweden, Dänemark und auch in der BRD: z.B. die I. UFK München) und haben dies Verhalten in

regelmäßigen Rechenschaftsberichten rechtfertigen können (43d,92,68). Es gibt eine Vielzahl strahlentherapeutischer Methoden,die alle das Ziel haben,das Krebsgewebe mit einer ausreichenden Strahlendosis zu treffen,ohne daß die Haut,die Nachbarorgane und das umgebende gesunde Gewebe mehr als nötig geschädigt wird.Als optimal wird eine Kombination zwischen einer intrazervikalen und intravaginalen Radiumeinlage mit einer Form der Tiefentherapie angesehen.In den ersten Anfängen des Krebswachstums kann man sich besonders bei adipösen Patientinnen mit einer ausreichend dosierten Radiumtherapie begnügen.Als Verfahren der Tiefentherapie werden neben der Stehfeldbestrahlung auch Rotations-,Pendel-,Sieb-, und Konvergenzbestrahlung sowie deren Kombination angewendet.Seit dem Ende der fünfziger Jahre verfügen die großen Krebsbehandlungszentren der Bundesrepublik über Thelegammageräte,die sich in der Tiefentherapie bewärt haben.Die Hochvolttherapie wird zudem von den Patienten besser vertragen.

Das Ergebnis der Bestrahlung des Kollumkarzinoms ist eine derzeitige Fünfjahresheilung von durchschnittlich 50 % (MARTIUS 1963). Das bedeutet,daß etwa jede 2. Frau,die an einem Gebärmutterhalskrebs erkrankt,noch das 6. Jahr nach der Behandlung karzinomfrei erlebt.Daß dies dann in über 90 % eine Dauerheilung ist, wird allgemein anerkannt. Seit dem Herbst 1950 wird in der Strahlenklinik Marburg die von Prof.Dr.du Mesnil de Rochemont entwickelte "Marburger Methode" (MM) angewandt,deren absolute Fünfjahresheilung mit 51,2 % für die Zeit von 1950 bis 1956 über dem Durchschnittsergebnis der großen Krebs- und Frauenkliniken der Welt liegt (RINGLEB).Für den Zeitraum1957 bis 1961 konnte sie auf 55,9 % erhöht werden.Es handelt sich bei der Marburger Methode um eine Kreuzfeuertherapie von 5 bis 7 Felder aus,die mit zwei Radiumeinlagen kombiniert wird und sich durch folgende Charakteristika von den anderen Methoden unterscheidet: (40, 68, 64, 70)

1.) Das Schwergewicht der Behandlung liegt auf der Kreuzfeuerbestrahlung, die die Vorteile der klassischen Stehfeldbestrahlung voll ausnutzt.

2.) Die Radiumdosis wird begrenzt auf einen von den Nachbarorganen tolerierten Zusatz.

3.) Das kleine Becken wird gleichmäßig ausgestrahlt. Es gibt keine Aussparungen und keine heißen Überschneidungen.

4.) Die Femurköpfe liegen außerhalb des Dosismaximums, und an den Beckenwänden wird auch bei verlagertem Uterus eine ausreichende Dosis erzielt.

Seit einigen Jahren wird die Marburger Methode in ihrer Abwandlung für das Gammatron angewendet (26, 69), wobei die Zahl der Bestrahlungsfelder auf 3 reduziert werden konnten. Die Aufgliederung der hier beschriebenen Rezidive des Kollumkarzinoms nach der Primärbehandlung zeigt nachfolgende Verteilung:

I.	Operation	15
II.	Operation und Nachbestrahlung	46
III.	Strahlentherapie	105
	zusammen :	166

Zur Bestrahlung oder Nachbestrahlung wurden verschiedene Verfahren angewandt :

1.)	Marburger Methode (MM)	89
2.)	Münchener "	4
3.)	Göttinger "	3
4.)	verschiedene kombinierte Methoden :	32
5.)	ohne genaue Angabe der Methode	23

Die Erstbehandlung erfolgte bei 61 Frauen in anderen Kliniken und Krankenhäusern. Bei den 105 in der Strahlenklinik Marburg bestrahlten oder nachbehandelten Patientinnen (23 Stadium I, 48 Stad. II, 20 Stad. III, 3 Stad. IV, 11 unbekannt) wurde die erste Kontrolluntersuchung meistens bei der Entlassung durchgeführt, und die

Strahlenverträglichkeit sowie etwaige Besserung oder Verschlechterung des Befundes und der Beschwerden vermerkt. Danach wurden die Patientinnen in zwei- bis dreimonatigem Abstand zur Nachuntersuchung bestellt, während sie sich zwischenzeitlich in der Beobachtung des einweisenden Gynäkologen oder Hausarztes befanden, mit dem die Klinik in regelmäßigem Schriftverkehr blieb.

II. Das Rezidiv des Kollumkarzinoms

1.) Der Rezidivbegriff und die Schwierigkeiten seiner Abgrenzung

Nach einer lege artis durchgeführten Behandlung eines Kollumkarzinoms sind folgende vier Verlaufsformen der Krebskrankheit zu unterscheiden, denen HEYMAN und BELONOSCHKIN entsprechende Malignitätsgrade des Tumors zuordnen:

1.) Das Krebsgewebe wird vollständig vernichtet
= Heilung.

2.) Nach einer klinisch festgestellten Primärheilung kommt es durch zurückgelassene oder verstreute Krebszellen zu erneutem Tumorwachstum
= Rezidiv.

3.) Die Wachstumstendenz des Tumors wird vorübergehend beeinträchtigt; eine vollständige Rückbildung wird aber nicht erzielt
= persistierender Krebs.

4.) Das Krebswachstum schreitet unbeeinflußt fort = progredienter Krebs.

Bei den beiden letzten Wachstumsarten spricht man auch vom strahlenrefraktären Krankheitsverlauf und MÖBIUS (1954) schätzt die Quote der primären Strahlenresistenz auf wenigstens 15 % aller Gebärmutterhalskrebse. Gegen diese Annahme gibt es berechtigte Zweifel, zumal Strahlenresistenz vornehmlich bei fortgeschrittenen Karzinomen gesehen wird.

Eine gezwungene Einordnung in dieses Schema wird einmal dadurch erschwert, daß die Zuordnung nach klinischen Merkmalen erfolgen muß, andererseits aber gibt es zwischen den einzelnen Gruppen fließende Übergänge, wodurch es zu subjektiven Einteilungsfehlern kommen muß. Hinzu kommt die Unmöglichkeit, den Zeitpunkt der Heilung vom Kollumkarzinom zu erkennen und die Unsicherheit bei der Beurteilung

der Heilung. Deshalb hat man sich mit regelmäßigen Kontrollen und dem Begriff der Fünfjahresheilung beholfen, da die Erfahrung gezeigt hat, daß Frauen, die nach fünf Jahren noch symptomfrei sind, nur noch sehr selten einen Rückfall der Krebskrankheit erleben. Patientinnen mit strahlenresistenten Tumoren waren in dieser Zeit fast immer verstorben oder waren zumindest diagnostisch leicht zu beurteilen.
Da eine verläßliche Beurteilung der Heilung nur aus dem Verlauf erfolgen kann, und es nach der Behandlung oft zu Zelluntergängen, Entzündungen, Narben, Indurationen und Strahlenfibrosen kommt, wird die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Heilung problematisch und schwierig. Deswegen fordert man in letzter Zeit sehr eindringlich die histologische Sicherung der Rezidive (KIRCHHOFF 1967, HELLER u.a. 1966, KÄSER und SCHIEFERSTEIN 1966; 60, 103), die wegen technischer Schwierigkeiten und der Sorge vor Blutungen, Zellverschleppung, Infektion und Komplikationen in den fünfziger Jahren zumeist unterlassen worden ist. Auch heute gibt es noch Gegenstimmen gegen eine routinemässige Biopsie tief liegender Tumorknoten oder Beckenwandrezidive (Rundtischgespräch auf der 182. Tagung der Mittelrheinischen Gesellschaft f. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde), zumal es neben kaum zu entscheidender Zweifelsfälle viele eindeutige Rückfälle gibt, die durch andere klinische Methoden hinreichend gesichert werden können. Allerdings würde eine erfolgreiche Punktion rezidivverdächtiger Knoten einen Rückfall beweisen, während man bei negativem Ausfall ein Rezidiv nicht ausschließen darf. Unerläßlich sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen, denn bei längerer Beobachtung und Überwachung wird sich ein Rezidivverdacht immer erhärten oder verwerfen lassen.

In dem Zeitraum, über den ich berichte, gehörten weder Lymphographie, Angiographie noch die Punktion tiefer liegender Geschwülste zu den Routineuntersuchungen. Die Probepunktion von parametranen Rezidiven wurde zum Beispiel

erst 1961 allgemein empfohlen und wird sich sicher durchsetzen (KÄSER, O. u. W. SCHIEFERSTEIN) und neben den anderen neueren Untersuchungsverfahren die Quote der Rezidive zugunsten der Strahlenresistenz weiter einengen.

Im Berichtszeitraum fiel die Abgrenzung des Rezidivs gegenüber eines strahlenresistenten Kollumkarzinoms meistens nicht ganz so schwer, da die Frauen mit Strahlenresistenz nie ohne pathologischen Tastbefund waren und das Stationärbleiben unvollständig zurückgebildeter Knoten erfahrungsgemäß nicht sehr lange währt. Deswegen ist die Forderung für die Rezidivdefinition gerechtfertigt, ein ausreichendes krankheitsfreies Intervall zu verlangen, in dem Kontrolluntersuchungen über die Rückbildung und Symptomenfreiheit Auskunft geben sollen.

Berücksichtigt man die schlechte Prognose der Rezidive und die Gefahren durch eine erneute Bestrahlungserie auf das vorbelastete Gebiet, so wird aus dem eben Gesagten deutlich, daß es eine der verantwortungsreichsten und schwersten Entscheidungen ist, eine Resistenz in dem parametranen Gewebe als Rezidiv anzusprechen. Auch das Allgemeinbefinden der unter den Nachwirkungen der Krankheit und der Bestrahlung leidenden Frauen ist wie bei allen Krebskrankheiten kein verläßlicher Hinweis für die Rezidivdiagnose.

Ein erneutes Geschwulstwachstum kann nach völliger Rückbildung nahezu jederzeit auftreten - auch noch bei Patientinnen, die viele Jahre lang als geheilt galten. So sahen wir in unserer Serie ein Rezidiv nach 15 1/2 Jahren Symptomenfreiheit (Fall WiE 62).
Andere Autoren berichten über noch längere krankheitsfreie Zeiträume. So beschreibt G. DÖDERLEIN (14) ein Narbenrezidiv, das 20 Jahre nach einer WERTHEIM-Radikaloperation entstand und histologisch gesichert wurde.

Bei all diesen Schwierigkeiten stellt die Differentialdiagnose zwischen karzinomatösen Infiltraten und Narben,

Strahlenindurationen und Entzündungen eins der größten Probleme dar (17, 18, 31, 33, 57, 58, 60, 76, 86, 90, 102, 107, 113). Neben diesen Fehlermöglichkeiten wird der Vergleich der Behandlungsergebnisse durch unterschiedliche Auffassungen und Definitionen des Rezidivs gestört. Insbesondere wird der krankheitsfreie Zeitraum nicht einheitlich festgelegt. Es ist müßig, wie DYROFF und SIEGERT darauf hinzuweisen, daß man nach der Verbaldefinition des Rezidivs diesen Begriff nicht für den Rückfall des Kollumkarzinoms anwenden darf. So widerlegen sie den allgemein geforderten ätiologischen Zusammenhang zwischen Primärtumor und Rezidiv folgendermaßen: " Streng genommen widerspricht dies - (der ätiologische Zusammenhang) - dem Wesen des Rezidivs, das ja gerade darin besteht, daß die vorausgegangene Erkrankung ausgeheilt, also verschwunden sein muß und somit nicht unmittelbare Wirkursache des nachfolgenden Rezidivs sein kann. "
Hingegen muß aber der ursächliche Zusammenhang zwischen Primärtumor und Rückfall gefordert werden, allein schon, um eine Verwechslung des Rezidivs mit einem zweiten Karzinom oder Sarkom auszuschließen. Auch sollte man sich darüber klar werden, daß sich der Karzinomrezidivbegriff von dem klinischen Rezidivbegriff unterscheidet- und nur letzterer ist gemeint (36). Im ersten Fall, dem Krebsrezidiv, würde man eine absolute Heilung postulieren, die nur pathologisch-anatomisch zu beweisen wäre. Der histologisch ebenso aussehende Tumor wäre dann ein Zweitkarzinom, das bei entsprechender Disposition in demselben Organ entstände. Konsequenterweise gäbe es dann auch kein Beckenwandrezidiv, sondern eine Beckenwandmetastase oder genauer Tumorpersistenz an der Beckenwand. Allein die Seltenheit von Zweitkarzinomen im Parametrium verbietet die Anwendung der Verbaldefinition des Rezidivs. Das Rezidiv wird allgemein als klinischer Begriff benutzt und zwar als der Rückfall einer optimal behandelten und geheilt gewähnten Krebskrankheit. Man sollte auf eigene Definitionen zugunsten der Standardisierung der Begriffe verzichten, auch wenn man meint, daß der Begriff nicht in jeder Hinsicht glücklich

gewählt worden ist. Nur so wird man zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen. Im deutschen Sprachraum hat sich die Definition von RIES und BREITNER aus dem Jahre 1950 durchgesetzt (86), die sowohl für die Bestrahlungsrezidive als auch für die ohnehin selteneren reinen Operationsrezidive anzuwenden ist. Dabei haben viele Autoren den krankheitsfreien Zeitraum von 4 Monaten auf wenigstens 6 Monate erweitert, um den differentialdiagnostischen Schwierigkeiten und Unsicherheiten möglichst aus dem Wege zu gehen (4, 30, 32, 33, 36, 47, 50, 54, 56, 90, 102). Auch ist man dazu übergegangen, das sogenannte Fern- oder metastatische Rezidiv hinzuzuzählen, indem man das Rezidiv als Rückfall der Krebskrankheit versteht. (SCHRIMPF, EYMER, ZYLMANN, GORYS, HOFMANN). Nur so gelangen wir zu einem klinisch und statistisch nutzbaren Begriff ähnlich dem der Fünfjahresheilung, welche ja bei kritischer Betrachtung nicht weniger problematisch wäre.

1a) Definition des Rezidivs

Mit " Rezidiv " bezeichnet man die Wiedererkrankung an Krebs, den man geheilt zu haben glaubte. Es handelt sich also um eine Gruppe von klinisch ähnlichen Krankheitsverläufen, die neben gleicher Behandlungsvorschrift und Prognose gemeinsam haben, daß nach erfolgreicher Behandlung des Primärtumors aus nicht diagnostizierbaren, zurückgelassenen Geschwulstgewebe nach einer bestimmten Zeit erneutes Krebswachstum auftritt. Um die Bestrahlungsergebnisse vergleichen zu können, bedarf es wegen der oben erwähnten diagnostischen Schwierigkeiten einer strengen Definition, die in Anlehnung an RIES und BREITNER sowie an KEPP folgendermaßen (88) gefordert wurde:

> Unter einem Rezidiv des Kollumkarzinoms versteht man eine ätiologisch mit dem Primärtumor in Beziehung stehende Geschwulst, die nach einem klinisch krankheitsfreien Zeitraum von mindestens

6 Monaten Dauer auftritt.
Das Verschwinden der primären Krebsinfiltrate sollte in wenigstens 2 Kontrolluntersuchungen nachgewiesen werden.

Bei der Durchsicht der Krankengeschichten der Jahrgänge 1950 bis 1963 einschließlich fanden sich 166 Rezidive, die den aufgestellten Forderungen genügten. Und zwar habe ich alle Rezidive angeführt, die in jener Zeit in der Universitätsstrahlenklinik Marburg gesehen worden sind, ganz gleich, ob sie später auch hier behandelt worden sind oder aber schon anbehandelt zur Beobachtung kamen. Es befindet sich auch eine geringe Zahl von Fällen (11) darunter, die mit einem 2. Rezidiv überwiesen wurden, nachdem die erste Therapie in einem anderen Krankenhaus fehlgeschlagen war. Ich werde darauf später noch genauer eingehen und berücksichtige vorerst jeweils das erste Rezidiv.

2.) Diagnose, Fehldiagnose und Symptomatik der Rezidive

Auf die Schwierigkeiten des Erkennens von Rezidiven der Gebärmutterhalskarzinome habe ich eingangs schon hingewiesen. DYROFF und MICHALZIK schreiben hierzu: " Die gynäkologischen Untersuchungsbefunde nach Strahlenbehandlung eines Genitalkarzinoms sind bisweilen schwer zu deuten; erst nach jahrelanger täglicher Übung und Beobachtung des klinischen Verlaufes wird eine gewisse diagnostische Sicherheit erreicht. Aber selbst dem geübten Untersucher ist es in Einzelfällen unmöglich zu entscheiden, ob es sich um ein Rezidiv des Karzinoms oder um eine Narbenbildung handelt. " Und an anderer Stelle schreibt DYROFF: " Es gibt keinen sicheren Anhaltspunkt für die Unterscheidung zwischen tumorösen und entzündlichen Infiltrationen oder Strahlenindurationen. " (17, ebenso KOTTMEIER 1953). Um mögliche Fehldiagnosen auszuschließen, habe ich mich bemüht, alle zweifelhaften Fälle auszuscheiden. Das sind einmal solche, die wegen der unklaren Befunde als " Vorsichts- oder Sicherheitsrezidivbestrahlungen " bezeichnet worden sind. Zum anderen sind es Infiltrate, bei denen Zweifel über den karzinomatösen Charakter von einer Seite geäußert worden sind. Die Patientinnen mit Rezidivverdacht wurden in der Regel auch dem Direktor oder dem Oberarzt der Universitätsfrauenklinik zur Sicherung der Diagnose vorgestellt.

Die ersten Anzeichen eines erneuten Krebswachstums sind nicht charakteristisch. Auch brauchen Rezidive längere Zeit keine Beschwerden zu machen. Immerhin wird im Schrifttum auf einige Symptome aufmerksam gemacht, die mit größer Wahrscheinlichkeit auf ein Rezidiv des Kollumkarzinom hinweisen:

1.) Schwellung eines Beines (GRAHAM, BAEUMER)
2.) Ausstrahlende Schmerzen in einem Bein (DYROFF)
3.) Vulvaödem
4.) Ein sich vergrößernder Uterus (DYROFF 1957)
5.) Bullöses Ödem des Ureterostiums mit Hydro- oder Pyonephrose (ZACHERL) und Lumbalschmerz (KOTTMEIER) .

6.) Erhöhter Phosphatasespiegel (ALBERS, AMREICH), Anstieg der LDH

7.) Die subjektiven Beschwerden werden trotz ärztlicher Behandlung (Kortikoidtherapie) stärker.

In einigen Fällen wurde zur Lösung der Differentialdiagnose zwischen entzündlichem Herd und karzinomatösem Infiltrat abgewartet und währenddessen intensiv antiphlogistisch behandelt. Erst wenn das Infiltrat nicht auf die Behandlung ansprach und weiter wuchs, deutete man es als Krebs. Bei Verdacht auf ein Rezidiv, das sich palpatorisch noch nicht sichern ließ, wurden die Patientinnen stationär aufgenommen und beobachtet. WOLFRAM weist in diesem Zusammenhang auf die blinde Zone an der Beckenwand bei digitaler Tastung hin. Hat sich das Rezidiv erst einmal ausgedehnt, so fällt die Diagnose anhand von Allgemeinsymptomen leichter, auch wenn man palpatorisch noch Zweifel hegen könnte.

Tabelle I gibt einen Überblick über die Häufigkeit der ersten Symptome, wegen der die Frauen zum Arzt gingen oder die sie bei der Kontrolluntersuchung klagten :

Tabelle I

Erstes Symptom	Zahl d. Patientinnen	Prozent	Zum Vergleich: GRAHAM, S. u. P. (24g)
1.) Tastbefund, keine Beschwerden :	21	13 %	28%
2.) Bein: Ischialgiforme Beschwerden oder Schmerzen in einem Bein :	21	24 %	24 %
Schwellung eines Beines, Thrombose :	18		
3.) Schmerz: im Unterbauch :	16	19 %	10 %
im Kreuz :	14		
im Becken :	2		
4.) Vagina: Blutung, blutiger Ausfluß :	17	15 %	12 %
Fluor :	7		
Druckgefühl in der Scheide :	2		
5.) Allgemeinsymptome: Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme :	10	6 %	
6.) Blase: Dysurie, Brennen beim Wasserlassen :	6	6 %	
Blut im Urin :	4		
7.) Rektum: Striktur, blutiger Stuhl :	8	5 %	2 %
8.) Lunge: Atembeschwerden, Schmerzen, Husten :	7	4 %	17 %
9.) Keine Angaben :	13	8 %	
zusammen :	166	=100 %	53=100 %

Beinahe ein Drittel der Frauen klagt als erstes Symptom über Schmerzen, und das deutet ja beim Krebs im allgemeinen daraufhin, daß es sich schon nicht mehr um beginnendes karzinomatöses Wachstum

handelt. GRAHAM, SOTTO und PALOUCEK geben ebenfalls Auskunft über die ersten Anzeichen des Rezidivswachstums bei 53 Kollumkarzinom-Patientinnen. Vergleicht man die Angaben, so fällt auf, daß bei unserer Serie nur etwa halb so viele Rezidive, die noch keine Beschwerden machten, anläßlich einer Kontrolluntersuchung entdeckt worden sind, während die Zahl der Frauen, die über Kreuz-, Bauch- oder Beckenschmerzen klagten, deutlich höher war. Die Zahlen sind nur klein, und so kann man als hinreichenden Grund hierfür die Zusammensetzung unserer Fälle anführen, die ja über einen relativ großen Prozentsatz von überwiesenen Rezidiven und Spätrezidiven verfügt.

In 41 Fällen konnte die Diagnose histologisch gesichert werden. Das ist nur rund ein Viertel aller Rezidive, und es handelt sich vorwiegend um Lokalrezidive. Daher ist des öfteren die Ansicht vertreten worden, daß sich hinter den Rezidiven andere Tumoren oder neue Karzinome verbergen können. Doch konnte gezeigt werden, daß ein solches Ereignis selten ist, zumal, wie HOLLSTEIN hervorhebt, primäre Parametriumtumoren zu den Raritäten zählen, und sich dann in ihrer Konsistenz zumeist von karzinomatösen Infiltraten unterscheiden, andererseits konnte BELONOSCHKIN zeigen, daß von 4 396 Kollumkarzinom-Patientinnen, von denen 1 330 mehr als 5 Jahre geheilt wurden, nur 7 Frauen (= 0,53 %) an einem neuen Uteruskrebs starben. (Ähnliche Ergebnisse : 44, 45, 105). Dabei war der neue Krebs immer ein Adenokarzinom, während die Primärtumoren aus Plattenepithelzellen bestanden hatten. Der etwaige Fehler wäre also so klein, daß man ihn, ohne das Ergebnis merklich zu verfälschen, vernachlässigen kann. Besondere Vorsicht und Kritik sind bei Fernrezidiven geboten. So konnten zwei Fälle ausgeschieden werden, bei denen der Krankheitsverlauf und eine daraufhin durchgeführte histologische Untersuchung zeigten, daß es sich nicht um Rezidive des Portiokrebses handelte, sondern bei beiden um Metastasen eines Eierstockkarzinoms.

Ich möchte noch vier weitere Fälle erwähnen, die erst als Rezidive eingestuft worden sind, und bei denen man dann später aufgrund des Verlaufes von der Diagnose Abstand nahm. Bei den ersten dreien von ihnen ging es dabei um palpatorisch und klinisch einwandfreie Rezidive, die mit subjektiven Beschwerden und in einem Fall mit Gewichtsverlust einhergingen. Lediglich fiel in zwei Fällen je ein kleines radiogenes Ulcus der Harnblase auf. Eine der Patientinnen wurde ein zweites Mal bestrahlt; bei den anderen lehnte man eine weitere Strahlenbehandlung ab, weil der Befund zu ausgedehnt zu sein schien und weil man sich wegen der infausten Prognose und der Vorbelastung von einer weiteren Bestrahlung nichts mehr versprach. Da alle drei Frauen überlebten, ohne daß sich der Befund wesentlich änderte, konnte man die Diagnose " radiogenes Schwielenbecken " stellen. An der vierten Fehldiagnose sind die Untersucher allerdings schuldlos, da die Frau eine Probeexcision eines pflaumengroßen, indolenten Lymphknotens standhaft verweigerte, obgleich er größer wurde. Auf die Bestrahlung hin bildete er sich gut zurück, wuchs aber nach einem halben Jahr erneut. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung einer schließlich ertrotzten Probeexcision ergab ein Tuberkulom.

3.) Die Häufigkeit der Rezidive

Über die Häufigkeit der Rezidive des Kollumkarzinoms gibt es im Schrifttum sehr unterschiedliche Angaben. Der Grund hierfür liegt nicht nur in der verschiedenen Begriffsbestimmung des Rückfalls, obgleich sie von maßgeblicher Bedeutung zu sein scheint. Anders ist es nicht erklärlich, daß führende Kliniken wie die I. Frauenklinik in München und die Göttinger Universitätsfrauenklinik, die beide über ausgezeichnete Behandlungsergebnisse beim Kollumkarzinom berichtet haben, sich derartig in der Rezidivquote unterscheiden. RIES und BREITNER (München) berechneten die Rezidivhäufigkeit der bestrahlten Fälle aus den Jahren 1938 bis 1941 mit 45 % und legten bei der Rezidivdefinition einen krankheitsfreien Zeitraum von 4 Monaten zugrunde (BREITNER 1954 : 37 % Rezidive). KEPP hingegen fordert ein symptomfreies Intervall von wenigstens 6 Monaten und berichtete 1953 für Göttingen über 21,4 % Rezidive. STÜPER, der die gleiche Definition anwendet, hat bei 19,3 % der Gebärmutterhalskarzinome Rückfälle. Auch fällt, wie ich später noch zeigen werde, der Berichtzeitraum ins Gewicht; denn durch die Weiterentwicklung der Strahlentherapie geht die Anzahl der Rezidive zurück.

Von den Frauen, die zwischen 1947 und 1963 in der Universitätsstrahlenklinik wegen eines Kollumkarzinoms bestrahlt worden sind, bekamen 15,4 % ein Rezidiv. Der Prozentsatz ist kleiner als sonst gefunden wird, und das ist wohl auch ein Zeichen dafür, daß die Rezidivdefinition mit dem halbjährlichen krankheitsfreien Intervall streng angewendet worden ist und Zweifelsfälle ausschieden.

Für die Rezidiventstehung werden viele Ursachen angeführt, die einzeln oder gemeinsam verantwortlich gemacht werden. Dadurch wird dies Problem unübersichtlich, und es ist verständlich, daß bisher nur wenige statistische Hinweise existieren. So konnte die Bedeutung von Kriegs- und Notzeiten für die Häufigkeit der Rezidive nachgewiesen werden.

Der Einfluß von Entzündungen als Schrittmacher des Rezidivs ist ebenfalls anerkannt (88) und RIES und Breitner weisen auf die Bedeutung des Allgemeinzustandes bei Therapiebeginn hin.Ebenfalls sollen Arbeit, ambulante Bestrahlung und Unterbrechung der Behandlung die Rezidivhäufigkeit erhöhen (101). Auch fehlt es nicht an Stimmen, die der Art der Behandlung des Primärtumors Gewicht beimessen und auf den Streit, ob es nach Operation oder Strahlentherapie mehr Rezidive gibt, werde ich noch eingehen. Hingegen ist die Entscheidung schwer zu erbringen, da hierzu große Zahlenreihen für mehrere Methoden notwendig sind, welche möglichst alternierend an der selben Klinik angewendet werden sollten. Obgleich es eine Vielzahl von Bestrahlungsverfahren für das Kollumkarzinom gibt, deren Fünfjahresheilungen sich nicht wesentlich voneinander unterscheischeiden, ist mir keine Veröffentlichung über ein solches Experiment bekannt. Auch wir können nur Hinweise geben, da bei uns seit dem Kriegsende die Behandlungsmethode des Kollumkarzinoms des öfteren um- und abgeändert worden ist, wobei jedes Mal die Heilungsergebnisse verbessert werden konnten (siehe Schaubild I). Eine genaue Erklärung und Diskussion der einzelnen Behandlungsschemata gibt RINGLEB (Strahlentherapie Bd. 120,S. 357 -370),so daß ich mich auf einen groben Überblick beschränken kann: Zwischen 1945 und 1950 leitete Prof. Dr. Dr. Dr. HANS MEYER die Universitätsstrahlenklinik Marburg. Die Radiumbehandlung bestand in dieser Zeit aus wenigstens zwei Einlagen mit zusammen ca. 7000mgeh (2400 mgeh - 3 600 mgeh in der Portioplatte und 4 000 mgeh intrazervical). Dazu kam eine Perkutanserie von 7 Feldern aus (2 Bauch-, 2 Glutäal-, 2 Trochanterfelder und ein Dammfeld) (Schema A) ,die ab 1948 durch 4 Stehfelder ersetzt wurde (Schema B). 1950 übernahm Prof. Dr. du Mesnil de ROCHEMONT wieder die Leitung der Strahlenklinik und führte die Marburger Methode ein, die er 1947 entwickelt hatte.Von 5 Feldern aus wurde eine Herddosis von anfangs

bis zu 3 000 R ins kleine Becken eingestrahlt, die später auf 2 500 R begrenzt worden ist (Schema C). Nach 1953 fraktionierte man die Perkutanserie stärker (3 mal 200 R OD / Feld) (Schema D) und später auch die Radiumdosis, die man gleichzeitig auf etwa 4 500 mgeh erhöhte (Schema E). Aus dem Krankengut ist zu ersehen, daß die einzelnen Bestrahlungsschemata verschiedene Rezidivquoten zur Folge haben. Deutlich wird das aus Schaubild I (Kurve I), in dem der Prozentsatz der später rezidivierenden Karzinome von allen in einem Jahr bestrahlten Kollumkarzinomen aufgetragen ist.

Es zeigt sich, daß unabhängig von der erzielten Fünfjahresheilung (Kurve III) die Methoden A, C und D eine große Rezidivhäufigkeit aufweisen, während bei Bestrahlungsschema B und E merklich seltener Rückfälle auftraten. Würde die Art der Primärbehandlung keinen Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit nehmen, wie es mehrfach behauptet worden ist (93), so müßte man eine gleichmäßige Rezidivverteilung über die einzelnen Jahre und Behandlungsabschnitte erwarten dürfen. Oder aber die Rezidivquote müßte mit der Zahl der Heilungen anwachsen, wenn man sich auf den Standpunkt stellt, daß ein konstanter Prozentsatz der primär geheilten rezidiviert (80).

Schaubild I — Die Rezidivhäufigkeit in ihrer Abhängigkeit von der Art der Primärtherapie

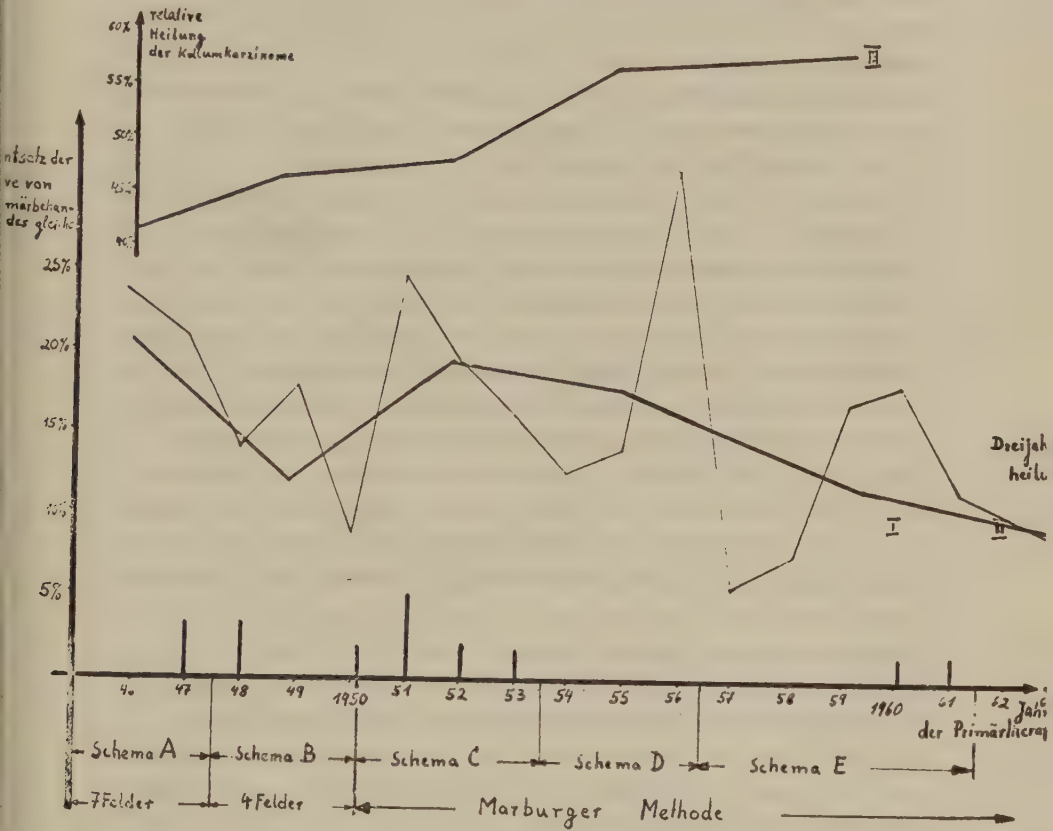


Abb.I Übersicht über die relative Primärheilung (Kurve III), die Rezidivfrequenz (Kurve II), die durchschnittliche Rezidivhäufigkeit während der einzelnen Behandlungsmethoden (Kurve I) und über die Rezidivheilungen (re. Ordinate, Säulen) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsmethode (Abszisse).

Das ist nicht der Fall, und es liegt nahe, die Abweichungen der einzelnen Bestrahlungsabschnitte mit der jeweiligen Methode und der erzielten Dosis und Strahlenverteilung zu erklären, wenn man davon ausgeht, daß ein Teil des

Tumors zwar geschädigt, aber nicht ausreichend getroffen worden ist und bei geeignetem Milieuwechsel (z.B. Entzündungen, schlechter Abwehrlage des Körpers, Alter usw.) von Neuem wuchert. Dann ließe sich die relativ große Rezidivhäufigkeit der Methode A mit der ungleichmäßigen Durchstrahlung des kleinen Beckens und der Gefahr von Überschneidungen und Aussparungen, wie sie bei einer solchen Vielfeldermethode besonders bei verlagertem Uterus leicht auftreten, erklären. Für die Anfangszeit der Marburger Methode (Schema C und D) läßt sich die hohe Rückfallquote wohl auf Dosierungs- und Fraktionierungsprobleme zurückführen, die nach 1956 mit der Erhöhung und Fraktionierung der Radiumdosis zweifellos beseitigt worden sind, wofür neben geringen Rezidivzahlen auch die steigenden Heilungsziffern sprechen. Unterstützen läßt sich diese Ansicht dadurch, daß Rezidive, die trotz ausreichender Dosierung der Primärbestrahlung entstanden sind, kaum noch durch weitere Bestrahlungen zu heilen waren. So sahen wir nach 1953 nur noch zwei geheilte Rückfälle, von denen der eine durch Rezidivoperation, Endoxantherapie und Gammatronbestrahlung schließlich geheilt werden konnte (Fall Sch 66). Andererseits ist eine Rezidivheilung vor dieser Zeit gar nichts Seltenes; und wir hatten besonders viele Heilungen von Rückfällen, deren Primärbehandlung in die Einführungszeit der Marburger Methode fiel. So gesehen wird es auch verständlich, daß wir bei auswärts bestrahlten Kollumkarzinomen, die später rezidivierten, sehr viel mehr Heilungen sahen als bei denjenigen, die ihre erste Bestrahlung in unserer Klinik erhalten haben. Ich werde darauf noch zurückkommen. Zum Schluß möchte ich noch HELMKE zitieren, der bei Hautkrebsen die Erfahrung machte, daß die Häufigkeit von Rezidiven und auch Randrezidiven mit Erhöhung der Dosis sehr verringert werden konnte.

Betrachtet man die Verteilung der Rezidive nach dem Ort ihrer Entstehung in den einzelnen Behandlungsabschnitten,

so stellt sich heraus, daß in den Jahren 1950 bis 56 vornehmlich die Lokalrezidive vermehrt auftraten - wahrscheinlich infolge der geringeren Radiumdosis - während die metastatisch bedingten Rückfälle in allen Jahren ziemlich gleich häufig zu beobachten sind.

Zusammenfassend gesagt haben wir hiernach den Eindruck, daß die Rezidivhäufigkeit und ihre Prognose ganz wesentlich von der Intensität und der Strahlenverteilung der Primärtherapie abhängt. Von den Operationsrezidiven war seit langem bekannt, daß die Heilungsaussichten verhältnismäßig gut sind, wenn von einer Nachbestrahlung abgesehen worden ist. Mit der Dosiserhöhung der ersten Bestrahlung nehmen Rezidivfrequenz und deren Heilungsaussichten deutlich ab. So konnte mit der Fortentwicklung der Marburger Methode bei steigender Fünfjahresheilung die Rezidivhäufigkeit wesentlich gesenkt werden. Andererseits erklären sich auch so die vielen Rückfälle und deren überraschend guten Heilungserfolge aus dem Anfang der fünfziger Jahre und die entmutigenden Ergebnisse der Rezidivbestrahlung in der letzten Zeit.

4.) Über den Zeitpunkt des Auftretens der Rezidive

Das Auftreten der Rezidive im Verlauf eines Jahres zeigte nicht die Besonderheiten, die wir für die Primärtumoren gefunden haben: So kamen in den Monaten August und September deutlich weniger Frauen mit Portiokarzinom zur Strahlentherapie, als im Oktober, November und Dezember. Wir führten das bei dem relativ großen Anteil der ländlichen Bevölkerung in unserem Krankengut auf die Erntezeit zurück, in der die Frauen sich wegen der vielen Arbeit und infolge der geringen Beschwerden nicht die Zeit nehmen, zum Arzt zu gehen. Bei den Rezidiven sind solche jahreszeitlichen Schwankungen auch weniger zu erwarten, da die Patientinnen ja zu Kontrolluntersuchungen bestellt werden, gynäkologische Symptome (infolge des Erlebten) ernster nehmen und stärkere Beschwerden und eher Schmerzen haben als die Frauen mit einem Kollumkarzinom.

Das Alter der Frauen, die an einem Rezidiv erkrankten, entspricht dem der Kollumkarzinom-Patientinnen, wenn man es auf den Beginn des Leidens zurückbezieht (ebenso: 93, 96). Zum Zeitpunkt der Rezidivbehandlung war die älteste Patientin 78 Jahre und die jüngste 28 Jahre alt. Es ließ sich keine Abhängigkeit vom Alter nachweisen. (Ebenso OESER, S. 175; 11, 30, 93, 96). Während die Anzahl der strahlenresistenten Fälle mit der Ausbreitung des Tumors zunimmt, bleibt die Rezidivquote für alle 4 Stadien nahezu gleich groß (RIES und BREITNER, CZECH und KEPP, KOTTMEIER), (anderer Ansicht: HULTBERG, NICOLOV).
RIES und BREITNER haben in einer umfangreichen Aufgliederung herausgearbeitet, daß die Rezidive um so früher auftraten, je ausgedehnter der Primärtumor war. Die Rezidive des Stadium I wurden durchschnittlich 1 1/2 Jahre eher diagnostiziert als die des Stadiums IV und stellten auch einen größeren Anteil der Spätrezidive, während nach Stadium III und IV Rezidive nach dem 3. Jahr höchst selten waren.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch NICOLOV. Ich habe unser Krankengut daraufhin durchgesehen und konnte es - ebenso wie TIETZE, CZECH und KEPP, HELBING und STÜPER - nicht bestätigen. Die Unterschiede sind, wenn wirklich vorhanden, sicher so gering, daß sie für die Praxis keine Bedeutung erlangen.

Es ist immer wieder zugunsten der elektiven Therapie ins Feld geführt worden, daß nach der Strahlenbehandlung im Vergleich zur Operation mit Nachbestrahlung mehr Spätrezidive auftreten (11, 85). STÜPER bemerkt hierzu, daß bei der geringen Frequenz der Rezidive nach dem 3. Jahr diese Behauptung nicht bewiesen ist. Ebenso sprechen die Zahlen von KONERT, SCHMÖLLING, CZECH und KEPP dagegen. Aus unserem Krankengut (Tab. II) wird eher das Gegenteil deutlich, obgleich das infolge der kleinen Zahl kein Beweis ist. Zumindest sollte festgestellt werden, daß die Unterschiede unbedeutend sind und daher nicht als Argument für die Operation angeführt werden dürfen.

Tabelle II

Das zeitliche Auftreten der Rezidive nach Operation und/oder Strahlentherapie

Rezidiv nach:	Auftreten im x. Jahre nach der Primärbehandl.											Zusammen:
x =	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	mehr als 10	
1) Operation mit u. ohne Nachbestrahlung	17	16	9	4	4	3	2	1	-	-	5	61
2) Radium-, Röntgentherapie	44	34	9	9	2	1	3	2	-	-	1	105
Zusammen:	61	50	18	19			18					166
in % aller Rezidive:	37%	30%	11%	11%			11%					100%
Davon später (3J.) geheilt:	8	9	2			1	1				1	22

(+ Rezidive wurden erst nach mehrfacher Behandlung geheilt.

Übereinstimmend wird im Schriftum daraufhingewiesen, daß die überwiegende Mehrzahl der Rückfälle in den ersten beiden Jahren nach der Behandlung auftritt (3, 93, 11). Bei STÜPER, KEPP und CZECH treten nach dem 2. Jahr nur noch etwa 13 % der Rezidive auf; bei BREITNER sind es nach dem 3. Jahr nur noch 3 %, weswegen er auch die Dreijahresheilung für berechtigt ansieht (gleicher Meinung: CZECH und KEPP, LAHM) und hervorhebt, daß auch im Herbst 1951 auf dem Kongress der amerikanischen Gesellschaft für Chirurgie und Gynäkologie in San Franzisko die " Dreijahresheilung " empfohlen worden ist. Da wir ja anders als die meisten Autoren nicht über eine Serie von Kollumkarzinomen, von denen später einige rezidivieren, sondern über alle Rezidive berichten, die in einem Zeitraum zur Beobachtung kamen, weichen unsere Prozentzahlen von obigen Werten ab. Bei einer solchen Erfassungsweise muß naturgemäß der Anteil an Spätrezidiven und Mehrfachrezidiven größer sein, während bei Serien der Beobachtungszeitraum die Spätrezidive meist nicht erfaßt. Unter Spätrezidiven versteht man übereinkunftsgemäß Rückfälle nach der Fünfjahresheilung. Aus Tabelle II geht deutlich hervor, daß nach der Fünfjahresgrenze die Rezidiverkrankungsgefahr noch keineswegs geschwunden ist. JANISCH-RASKOVIC weist daraufhin, daß in der Zeit vom 5. - 10. Jahr nach der Behandlung die Bereitschaft, an einem Rezidiv zu erkranken, noch mehrfach größer ist als die Wahrscheinlichkeit für gesunde Frauen, ein Kollumkarzinom zu bekommen. In Übereinstimmung mit BREITNER und anderen (37, 61, 90) zeichnet sich erst nach dem 7. Jahr ein merklicher Abfall der Rezidivhäufigkeit ab, sodaß wir zustimmen können, wenn vorgeschlagen wird, die willkürlich festgesetzte Fünfjahresgrenze durch eine Dreijahres- und Siebenjahresgrenze zu ersetzen. Die " Siebenjahresheilung " gibt die Zahl der wirklich geheilten Frauen bedeutend genauer an als die " Fünfjahresheilung ", während sich die " Dreijahresheilung " durch hinreichende Genauigkeit der Aussagekraft für die regelmäßigen Rechenschaftsberichte der Strahlentherapeuten auszeichnet. Der Gewinn zweier Jahre sollte

dabei nicht zu gering geachtet werden, besonders , wenn man sich die stürmische Fortentwicklung der Strahlentherapie seit 1950 vor Augen hält. Daß eine schnelle Beurteilung der einzelnen Methoden notwendig ist, veranschaulichen auch die Tabelle VII und Abb.I, aus denen hervorgeht, wie sehr in den fünfziger Jahren die technische Fortentwicklung Einfluß auf die Therapie gewonnen hat. Daß die "Dreijahresheilung" für die Beurteilung der Ergebnisse der Rezidivbehandlung noch besser geeignet ist, werde ich später noch zeigen. Auch wenn sich die "Siebenjahresheilung" nicht durchsetzt, sollte man beim Collumkarzinom streng auf regelmäßige Kontrolluntersuchungen bis mindestens zu diesem Zeitpunkt bestehen.

4a) Das Spätrezidiv

Die Frage, ob es sich bei Spätrezidiven wirklich um Rückfälle der geheilten Karzinome handelt, wurde vor 1950 heftig diskutiert und - obgleich viele Autoren (54, 88) sie bejahten - nicht endgültig entschieden (REGELE, H. und andere 1966). Sicher wächst die Wahrscheinlichkeit für ein zweites Karzinom - das auf dem Boden einer lokalen Disposition entstanden ist - bei größeren symptomenfreien Intervallen. So fühlt sich JANISCH-RASKOVIC (43e) berechtigt, das 10. Jahr nach der Behandlung als Grenze zwischen Rückfall und Neuerkrankung festzulegen, nachdem sie ihr Krankengut daraufhin durchgesehen hatte und keinen "Rückfall" fand, der nicht auch an dem Ort, an dem er wucherte, primär hätte entstanden sein können. Außerdem kämen 15 Jahre nach klinischer Heilung kaum noch eindeutige Rezidive bzw. Metastasen vor, sodaß im Hinblick auf die Lokalisation, die Frequenz und auf die Untersuchungsergebnisse die Wahrscheinlichkeit für eine Neuerkrankung spräche. Allerdings befinden sich unter ihren 9 " Rezidiven ", die nach 10 Jahren Symptomenfreiheit beobachtet wurden, nur Lokalrückfälle im weiteren Sinne und auch im Schrifttum wird vornehmlich über Lokalrezidive berichtet. Wie aus Tabelle II ersichtlich ist, können wir 6 Spätrezidive hinzufügen, die zwischen dem 11. und 16. Jahr nach der Primärtherapie entstanden sind. Tabelle III gibt Auskunft über die Lokalisation, die Dauer der symptomenfreien Zeit sowie über die Primärbehandlung und das Alter zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose:

ersicht über die Spätrezidive :

Tabelle III

chivzeichen	Alter bei (Jahre)	Primär-therapie	sympto-menfreie Zeit	Rezidivlokalisation
. WeG 56	31	Excochlea-tion, Ful-guration u. Nachbestrah-lung	11 1/2 J.	Knochenmetastasen, Wirbelsäule, Tibia
. WiB 66	48	OP u.Nach-bestrahl.	12 J.	Scheidenstumpf (hi-stol."wahrscheinlich Carcinom")
. DiW 54	54	OP	12 1/4 J.	Kreuzbein
. GuW 55	29	OP	13 1/2 J.	Brustwand (bei OP histo. +)
. WiE 52	38	OP u. Nach-bestrahl.	14 3/4 J.	rechtes Parametrium
. WiM 63	39	Strahlen-therapie	15 3/4 J.	Lokal und rechtes Parametrium (histo.+)

emerkenswert sind die 3 metastatischen Rezidive bei einwandfreiem okalem Befund. Trotz kritischer Prüfung haben wir den Eindruck, daß ie als echte Rezidive anzusprechen sind. Von den Spätrezidiven in hrer Gesamtheit wird dieser Eindruck noch deutlicher: Immerhin konnten ir von 18 Spätrezidiven[9] histologisch sichern und die Heilungsergeb-isse waren nicht besser als die der übrigen Rezidive (ebenso: 37, 93), as JANISCH-RASKOVIC (43a) ja für Neuerkrankungen fordert.

Wir können uns daher der Ansicht nicht anschließen, daß nach der Zehnjahresheilung Krebsneuerkrankungen, die klinisch als Rezidive deutbar sind, häufiger und wahrscheinlicher sind als wirkliche Rezidive. Obgleich sich unter unseren histologisch gesicherten Spätrezidiven kein demonstrierbarer Fall fand, soll noch auf HUECKS (41) Ansicht hingewiesen werden, der es für wahrscheinlich hält, daß ein rezidivierender Krebs im Laufe der Zeit sein histologisches Aussehen verändern kann.

Bemerkenswert ist, daß beinahe jeder dritte Spätrückfall noch ein weiteres Mal rezidiviert, während innerhalb der Fünfjahresgrenze nur jede 5. Frau mit Rezidiv (genauer: 19 %) einen weiteren Rückfall ihrer Krebserkrankung erlebte.

5.) Die Lokalisation und Ausdehnung

Der Sitz des Rezidivs hat neben der Ausbreitung des Tumors die entscheidende Bedeutung bei der Beurteilung der ohnehin schlechten Prognose. So schreibt noch 1943 WOLFRAM in einer Untersuchung über das Beckenwandrezidiv, daß die herrschende Meinung, Beckenwandrezidive seien unheilbar, durchaus begründet sei. Das gleiche gilt heute noch für die Fernrezidive (80), und es gibt im Schrifttum nur wenige Berichte über vereinzelte Heilungen (z.B. SCHRIMPF 1952, Lebermetastasen; von HENIK und FRICKE: Lumbalmetastase; KEPP: Hautmetastase) von metastatischen Rezidiven. Erst 1947 berichten KEPP und ATHANASIU über mehrere sichere Heilungen von Beckenwandrezidiven, die sie mit dem Körperhöhlenrohr bestrahlt hatten. Gleichzeitig machen sie aber darauf aufmerksam, daß jede 3. Patientin mit Gebärmutterhalskrebs, die durch Operation und Bestrahlung nicht geheilt werden konnte, an einem Beckenwandrezidiv zugrunde geht. Und zwar sterben die Frauen mit großer Regelmäßigkeit (bis zu 90 % der Fälle) schon im 1. Jahr (OESER, KNAUS und WOLFRAM) nach Auftreten des Rückfalls. Das Beckenwandrezidiv stellt einen hohen Anteil der Rückfälle und entwickelt sich oft in der Gegend der Spina ossis ischii (sogenanntes Spinarezidiv) und auch als hochsitzendes Beckenwandrezidiv. In der Literatur finden sich Angaben zwischen 10,5 und 24 % (GLOCKNER 1953; 48, 90,111) und auch wir haben 16,8 % isolierte Rezidive an der Beckenwand. Die größte Gruppe aber wird von den parametranen Rezidiven mit 36,1 % gebildet, sodaß sie zusammen mit dem BWR mehr als die Hälfte aller Rezidive ausmacht. (Ebenso: HULTBERG, HESS, RIES und BREITNER, NICOLOV). Die Prognose dieser Gruppe ist, wie aus Tabelle IV hervorgeht, schon etwas günstiger. RIES und BREITNER fanden, daß das rechte Parametrium um etwa 1/5 häufiger betroffen war als das linke (ebenso NICOLOV). KEPP hingegen sah mehr linke

parametrane Rezidive als rechte. Die Erklärung für die ungleiche Verteilung gab MARTIUS, indem er herausstellte, daß das linke Parametrium infolge entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge kürzer sei als das rechte. Dadurch kann das Karzinom die linke Beckenwand eher erreichen. Andererseits erhält aber die linke Beckenhälfte durch die Radiumeinlage dann mehr Strahlen, sodaß man die Ursache für die Diskrepanz zwischen RIES und BREITNER und KEPP wohl in der unterschiedlichen Strahlenbehandlung sehen muß. Da bei der Marburger Methode das Hauptgewicht auf der Kreuzfeuertherapie liegt, ist es nicht verwunderlich, daß wir nahezu ebenso viele rechte wie linke parametrane Rezidive beobachtet haben (Ebenso: FELDMANN und MANÉ, die für die ungleiche Verteilung der Infiltrate entzündliche Veränderungen verantwortlich machen, welche vornehmlich links entstehen).

5a) Die Abhängigkeit der Prognose vom Ort des erneuten Tumorwachstums

Die besten Heilungsaussichten haben die lokalen Rezidive, die auf Cervix und Portio begrenzt sind. Man nennt sie auch nach REICHENMILLER Kollumrezidive. Selbst wenn die Nachbargewebe bereits mitbetroffen waren, sind die Behandlungsergebnisse noch besser als bei den eben besprochenen Gruppen (EBENSO: JANISCH-RASKOVIC). Verglichen mit den Zahlen von GRAHAM und Mitarb.: 29 %, RUNGE und ZEITZ: 25,2 %, haben wir wie auch RIES und BREITNER nur wenig Lokalrezidive, was beide auf die intensive Radiumtherapie zurückführen. DYROFF und SIEGERT äußern sich in gleicher Weise: " Ausgesprochene lokale Rezidive, worunter man die Manifestation direkt am Ort des Primärtumors versteht, sollte es vor allem beim Kollum- und Korpuskarzinom nicht geben. Tatsächlich beobachtet man diese Form der Rezidive mit zunehmender Dosis der Primärbestrahlung immer seltener ...". Sie sei " immer ein Beweis für die Unterdosierung ". Obgleich das meistens der Fall sein

wird, sind wir der Ansicht, daß daneben noch andere Faktoren für die Rezidiventstehung Bedeutung erlangen. So sollte der Einfluß der Abwehrlage des Körpers nicht unterschätzt werden, ebenso wie die Wachstumsart und Spezifität des Tumors. Wir glauben zwar, daß sich die Zahl der Kollumrezidive weiterhin verringern läßt, doch wird man sie mit herkömmlichen Methoden kaum ganz vermeiden können.

Der Prozentsatz der Scheidenrezidive ist bei uns mit 12,3 % größer als bei RIES und BREITNER (ca. 6 %), KOTTMEIER 1953 (6,3 %) und GRAHAM und Mitarb. (9 %). Die Differenz wird durch die Scheidenstumpfrezidive erklärt, die nach Operationen des öfteren auftreten. Die zitierten Autoren berichten hingegen über reine Bestrahlungsrückfälle. Das deckt sich mit dem Hinweis von SCHRIMPF, der unterstreicht, daß man nach Operationen oft Scheiden- und Beckenwandrezidive findet (Auch: 90). Er macht dafür eine zu geringe Radikalität und das Operationstrauma verantwortlich. (Gleiche Ansicht GORY$, der auf die größere Rezidivhäufigkeit nach erschwerter Operation hinweist). Von anderen wird die Ursache in einer unzureichenden vaginalen Radiumapplikation und in der sehr reichlichen Lymphversorgung der Vagina gesehen.

Tabelle IV veranschaulicht die Häufigkeit der einzelnen Rezidivlokalisationen und die Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Sitz des Rückfalls:

Tab. IV Die Lokalisation der Rezidive

Sitz der Rezidive	Zahl der Fälle		in % aller Rezidive	mindestens 3 Jahre geheilt:
1a) Portio, Cervix :	4		2,6	2 = 50 %
1b) Kollum und angrenzendes Gewebe :	20		12,9	4 = 20 %
2a) Vagina :	7	=19	12,3	1 = 14 %
2b) Scheidenstumpf :	8			2 = 25 %
2c) Blaseneinbruch :	4			- = 0 %
3a) Parametrium :	44	=56	36,1	7 = 12,5%
3b) beide Parametrien:	12			
4.) Beckenwand:	26		16,8	3 = 11,5 %
5.) lokal und außerhalb des kleinen Beckens:	8		5,1	- = 0 %
6.) Fernrezidiv :	22		14,2	- = 0 %
zusammen :	155		100 %	19 = 12,2%

+) Drei weitere Fälle wurden nach mehrfacher Rezidivtherapie geheilt: (1 Vaginarezidiv und 2 parametrane Rückfälle).

5b) Das metastatische Rezidiv

Die letzte große Gruppe bilden die Fernrezidive, die auch metastatische Rezidive genannt werden. Wir haben unter 155 Rückfällen 22 (= 14,2 %) isolierte Fernrezidive, während die eben zitierten Autoren zwischen 6,8 % und 21 % (HULTBERG: 19 %) fanden. STÜPER (und auch RUNGE und ZEITZ) sah unter seinen Bestrahlungsrückfällen mehr metastatische Rezidive und erklärt das folgendermaßen: " Die höhere Frequenz von Fernrezidiven nach Strahlentherapie gegenüber der nach Radikaloperation ist unbedeutend und sicher durch die durchschnittlich größere Ausbreitung der primär bestrahlten Kollumkarzinome bedingt ". Wir hingegen haben mehr Fernrezidive nach Operationen gesehen (14 von 56 Operationsrezidiven = 25 %), während von den Bestrahlungsrückfällen nur 8 % (8 von 99) außerhalb des kleinen Beckens lokalisiert waren. Die genaue Verteilung ist aus Tabelle V zu ersehen. Die Diskrepanz mag Zufall sein. Andererseits unterscheiden sich unsere Operationsrezidive von denen der anderen dadurch, daß die Operation fast ausnahmslos in kleineren Krankenhäusern in der Umgebung durchgeführt worden ist, Auch sei darauf hingewiesen, daß die statistische Sicherung infolge zu kleiner Zahlenreihen noch nicht erbracht werden konnte, da ja das Kollumkarzinom seltener metastasiert als andere Krebse (RIES, BREITNER, REGELE, H. und andere). Damit nicht der Eindruck entsteht, daß etwa nach der Operation die Rezidivgefahr größer ist, möchte ich zusammenfassend bemerken, daß bisher im Schrifttum die Rezidivquote nach beiden Behandlungsverfahren als etwa gleich groß beschrieben worden ist (RUNGE und ZEITZ 1955; u. 93). Nur die örtliche Verteilung ist mitunter sehr verschieden. Sieht man sich die Verteilung der Fernrezidive an (Tabl. V), so fällt die große Anzahl der Knochenmetastasen auf. JANISCH-RASKOVIC hebt hervor (43g), daß die Frequenz mit den Jahren bedeutend gestiegen ist, und sie führt das einmal auf die längere

Überlebenszeit durch die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten zum andern auf die verfeinerte Diagnostik zurück. Auch existieren Prädilektionslokalisationen im Skelettsystem; und zwar scheint hierbei die mechanische Belastung eine bedeutende Rolle zu spielen. (REICH, v. RECKLINGHAUSEN, Zit. nach 34g).

Tabelle V : Lokalisation der Fernrezidive

Berücksichtigt wurden nur metastatische Rezidive mit einwandfreiem Lokalbefund. 5 konnten histologisch gesichert werden: (2 x Nr.7, 1 x Nr. 5, 1 x Nr.6, 1 x Nr.3). Keine der Frauen wurde geheilt.

Ort, Art der Rezidive	Zahl
1. multiple, metastatische Rezidive :	7
2. Knochenmetastasen 3.-5. LWK, Kreuzbein :	4
3. Lungenmetastasen :	3
4. paraaortale Lymphknoten :	3
5. Narbenrez. in der Bauchwand :	2
6. Brustwand, Rippe :	2
7. Supraklavikuläre Lymphknoten :	1
zusammen :	22

Bei den multiplen,metastatischen Rezidiven handelte es sich zumeist um Knochenmetastasen; und zwar waren Tibia, Caput femoris, Os pubis und Wirbelkörper neben Weichteilmetastasen betroffen. Bei einer Frau traten zusätzlich Hautmetastasen in der Glutealfalte auf.

Die meisten Knochenmetastasen entstehen hämatogen und " können im Knochenmark vermutlich jahrelang untätig stilliegen ohne zu proliferieren " (OFFERGELD, zit. nach 43g). Doch gibt es auch die Möglichkeit der Arrosion, die von karzinomatösen Lymphknoten ausgehen kann. Beides wird zur Erklärung der Häufigkeit von Lendenwirbelrezidiven angeführt.

5c) Die zeitliche Prädilektion einzelner Rezidivlokalisationen

Da die Diagnose der Rezidive äußerst schwierig sein kann, will ich noch auf die Prädilektionszeiten gewisser Rezidive eingehen, denn beim sorgfältigen Abwägen aller Umstände können auch sie mitberücksichtigt werden und für die Erstellung der Diagnose nützlich sein. Die Kollumrezidive haben ihre größte Häufigkeit in den ersten beiden Jahren nach der Behandlung, treten aber auch noch in den folgenden Jahren vereinzelt auf. (Schaubild II) (ebenso: KAMNIKER, JANISCH-RASKOVIC, 43f, 20, 86). Anders verhalten sich die parametranen Rezidive, deren Häufigkeit nahezu stetig vom 1. Jahr an abnimmt (43f, 86). Auch sie sind noch unter den Spätrezidiven zu finden. Die Beckenwandrezidive verteilen sich auf die beiden ersten Jahre nach der Primärbehandlung fast gleichmäßig (KAMNIKER, JANISCH-RASKOVIC, KEPP und ATHANASIU) und kommen nach dem 3. Jahr nur noch selten vor. Ausgenommen sind hierbei die sogenannten hochsitzenden Beckenwandrezidive, für die JANISCH-RASKOVIC einen anderen Ver-

teilungstyp fand: Ein Sechstel von ihnen wurde unter den Spätrezidiven gesehen, während sich der Rest nahezu gleichmäßig auf die ersten fünf Jahre verteilte. Einen ähnlichen Verteilungstyp zeigen unsere metastatischen Rezidive (ebenso: KAMNIKER, LAHM), die einen großen Teil der Spätrezidive bilden (Auch OESER). Eine Übersicht hierzu gibt das Schaubild II :

Die Prädilektionszeiten der einzelnen Rezidivlokalisationen

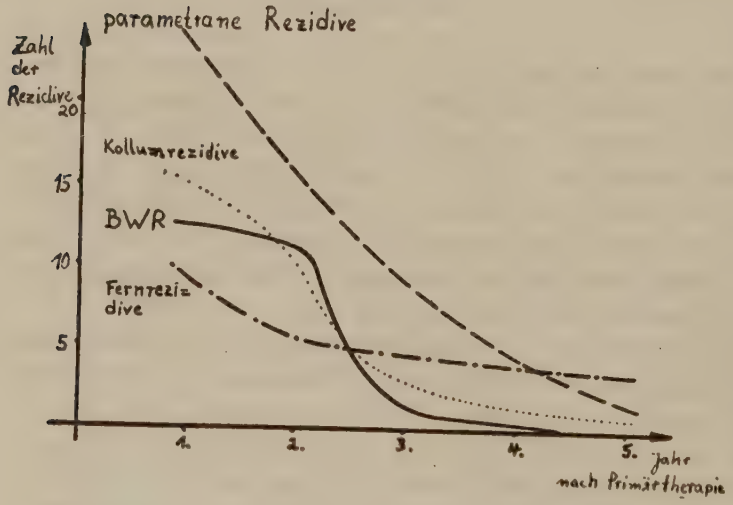


Abb. II

Neben der Lokalisation des Rezidivs ist die Ausdehnung der krebsigen Infiltrate für die Aussicht auf Heilung bedeutungsvoll (92). Das ist bei den Primärtumoren hinlänglich bekannt und gilt für die Rezidive gleichermaßen. Die Stadieneinteilung der Kollumkarzinome, die sich ja nahezu umgekehrt proportional zur Prognose verhält, berücksichtigt in erster Linie die Lokalisation der Geschwulst. Überdies ist man nach einem Vorschlag von HEYMAN und STRANDQUIST dazu übergegangen, auch die Größe des Tumors gleich nach der Untersuchung auf einen Vordruck einzuzeichnen. Da die wenigsten Rezidive vom Gebärmutterhals ausgehen, ist der Ort ihrer Entstehung von noch größerer Bedeutung für die Prognose als die Tumorgröße. Während ich von keiner Heilung eines ausgedehnten Beckenwandrezidivs weiß, kommen bei ausgedehnten Lokalrezidiven vereinzelt Heilungen vor. Einen groben Einblick in die Bedeutung der Größe und Ausdehnung des Rezidivs gibt Tabelle VI :

Der Einfluß der Rezidivausdehnung auf die Prognose

(134 kurativ bestrahlte Rezidive)

Ausdehnung des Rezidivs :	kleines, abgrenzbares Rezidiv (bis Hühnereigröße)	mittlere Ausdehnung	Metastasen, " ausgedehnte Infiltrationen", " erhebliche Ausdehnung "
Zahl der Fälle:	18	75	41
davon 3 Jahre geheilt :	6 = 33 %	15 = 20%	1 = 2,4 %

Wie zu erwarten war, konnte bei geringerer Ausdehnung der Rezidivtumoren ein deutlich größerer Prozentsatz geheilt werden als bei Frauen, bei denen der Rückfall zu spät

diagnostiziert worden war. Während von den kleinen, umschriebenen Rezidiven ein Drittel geheilt wurde, hatten wir bei 41 ausgedehnten Rezidiven, die zu spät der Behandlung zugeführt worden waren, nur eine Heilung: Der Untersuchungsbefund vor Therapiebeginn lautete : (Fall LuÄ 60, 38 Jahre) " Das obere Scheidengewölbe ist in einen großen, tief-greifenden Krater verwandelt, der mit schmierigen, nekrotischen Gewebsfetzen bedeckt ist. Das rechte Parametrium ist wenig, das linke breit bis an die Beckenwand heran infiltriert. Körperzustand : reduziert ". Die histologische Untersuchung ergab : Rezidiv eines geringgradig verhornenden Plattenepithelkarzinoms. Die Patientin wurde mit Plastobalteinlagen in den Krater (3 mal fraktioniert, 5 800 R in 1 cm) behandelt. Außer einer Zystitis hatte sie in den folgenden 5 Jahren keinerlei Beschwerden, nahm an Gewicht zu und bot keine Anzeichen für ein neuerliches Rezidiv. Im 7. Jahr nach der Rezidivbehandlung starb sie an einem neuen Rückfall ihres Genitaltumors.

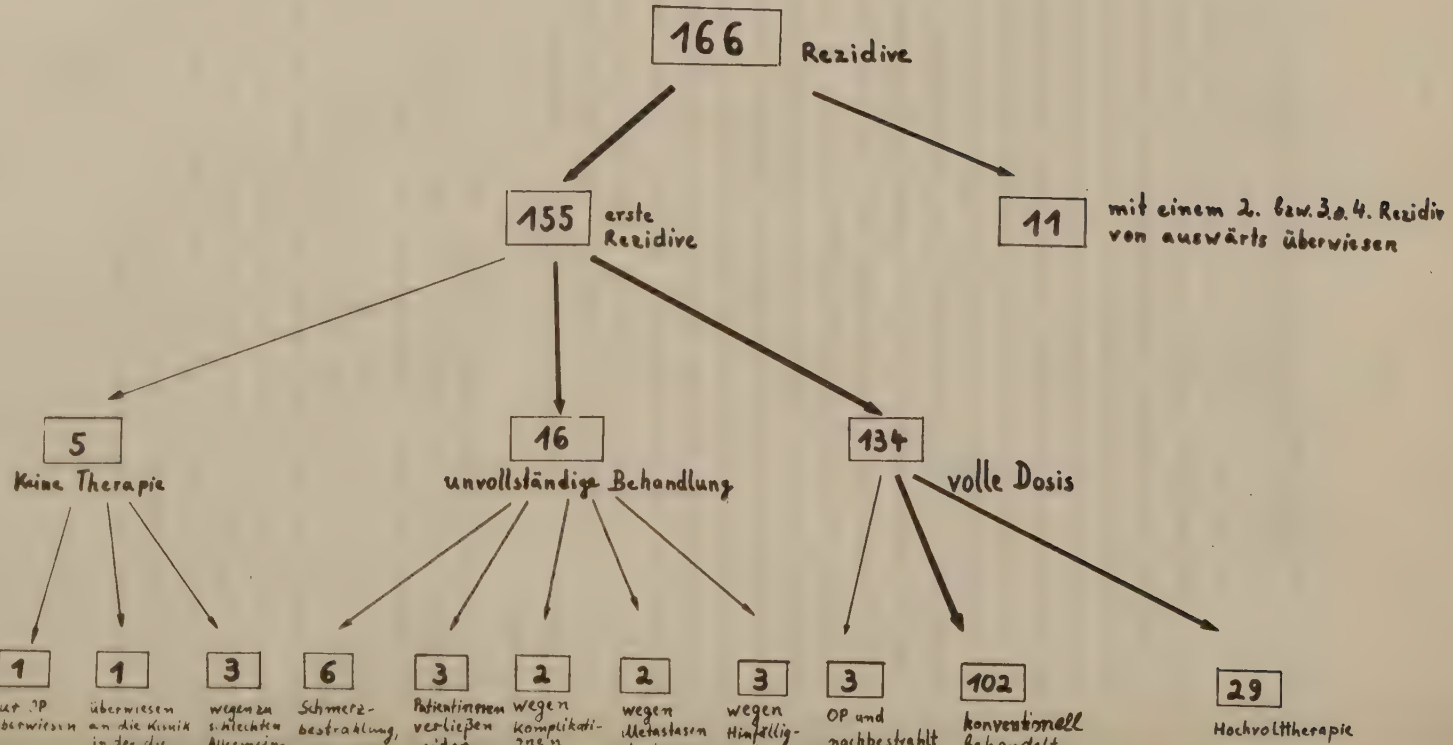
III. Die Behandlung und Heilungsergebnisse

Wir berichten über 166 Rezidive, die zwischen dem 1. Januar 1950 und dem 31. Dezember 1963 in der Universitätsstrahlenklinik Marburg zur Beobachtung kamen. Diese setzen sich zusammen aus 61 Operationsrezidiven, von denen 46 nachbestrahlt worden sind, und 105 Bestrahlungsrezidiven. 75 Frauen mit Kollumkarzinom erhielten ihre erste Behandlung in der Strahlenklinik, während 30 operierte Frauen bei uns nachbestrahlt worden sind. Wir beschreiben also ein gemischtes Krankengut sowohl was die Primärbehandlung betrifft als auch den Ort der ersten Therapie. Überdies befinden sich 11 Frauen unter den auswärts behandelten, bei denen bereits eine Rezidivtherapie fehlgeschlagen war, bevor sie in die Strahlenklinik überwiesen worden sind (Übersicht : Schaubild III). Von den verbleibenden 155 Rezidiven konnten 134 kurativ behandelt werden, 5 wurden nicht behandelt und bei 16 Patientinnen mußte aus verschiedenen Gründen die Bestrahlung vorzeitig abgebrochen werden, oder es konnte nur eine Palliativtherapie durchgeführt werden.

Von den fünf unbehandelten wurden zwei Frauen einer anderen Behandlung zugeleitet: Bei der einen erschien die Operation eines Lokalrezidivs mit Pyometra indiziert; die andere Patientin überwies man an den Ort der Primärbehandlung zu Prof. KEPP nach Giessen. Zwei Frauen erschienen bereits in so schlechtem Allgemeinzustand, daß sie nicht mehr bestrahlt werden konnten. Die fünfte Patientin überwies man wegen Präurämie in die urologische Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik, wo sie kurze Zeit später im Leberkoma verstarb. Es waren schnell wachsende Lebermetastasen aufgetreten.

Schaubild III

Die Behandlung der Rezidive, die zwischen 1950 und 1.1.1964 in der Univ.-Strahlenklinik Marburg gesehen wurden



16 Patientinnen bekamen eine Palliativtherapie, oder die Behandlung wurde vorzeitig abgebrochen. Prof. du MESNIL de ROCHEMONT setzt sich dafür ein, daß die Strahlentherapie ebenso einer Indikationsstellung bedarf wie operative Eingriffe. Zwar ist dieser Grundsatz, obgleich er berechtigt ist, bei Krebskranken nicht immer streng durchführbar, auch wenn kein Palliativerfolg mehr zu erwarten ist. Das trifft ganz besonders für Rezidivkranke zu, die manchmal ihre ganze Hoffnung auf die Bestrahlung setzen, die ihnen ja schon einmal geholfen hat. So erhielten drei Patientinnen " aus psychologischen Gründen " eine gering dosierte Bestrahlungsserie. Drei weitere Frauen wurden wegen massiven Blaseneinbruchs palliativbestrahlt.

Drei Frauen (71, 51 und 31 Jahre alt) verließen aus unersichtlichen Gründen wider ärztlichen Rat die Strahlenklinik. So wird eine 71-jährige Patientin (Fall WiK 55) als eigensinnig und schwierig zu behandeln geschildert und hatte auch schon die Behandlung des Portiokarzinoms (Stad. II) (MM, 2 200 R HD, 2 800 mgeh) vorzeitig abgebrochen. Dann kam sie noch zu zwei Nachuntersuchungen und 1 1/2 Jahre später mit einem ausgedehnten parametranen Rezidiv. Sie verließ die Klinik schon 3 Tage später und starb an Karzinose im 21. Monat, ohne sich wieder in klinische Behandlung zu begeben. Ähnlich war der Verlauf einer 31-jährigen Frau (Fall WeG 57), die im Jahre 1943 in der UFK Marburg wegen eines Kollumkarzinoms des Stadiums II - III mit Radium, Fulguration und Nachbestrahlung behandelt worden war. Auch sie brach bereits die Nachbestrahlung ab und wurde 11 1/2 Jahre später der Strahlenklinik mit multiplen Knochenmetastasen überwiesen. Sie verließ am 13. Tag die Klinik und verstarb im 2. Jahr an Metastasen. Der 3. Fall ist insofern tragisch, weil er eine günstige Prognose zu haben schien. Die Frau (Fall EbA 55) hatte ein kleines Scheidenstumpfrezidiv und verließ die Klinik, nachdem sie etwa die Hälfte der Bestrahlungsserie bekommen hatte. Sie verstarb erst 4 1/2 Jahre später an Metastasen.

Bei zwei Patientinnen mußte die Bestrahlung wegen ernster Komplikationen abgebrochen werden. Im ersten Fall war der Grund eine Anurie bei einem ausgedehnten parametranen Rezidiv. Sie wurde urologisch erfolgreich operiert, verstarb aber einige Monate später an Kachexie. Die zweite Komplikation war eine starke, nicht endgültig stillbare Blutung bei einem ausgedehnten Lokalrezidiv mit Blasen-Darmfistel. Auch sie starb kurze Zeit darauf an Kachexie. Die Obduktion ergab als Nebenbefunde eine Obliteration der einen Art. iliaca externa und Fettinfarkte der Leber. Man fand keine Metastasen.

Zum Schluß sei noch eine Gruppe erwähnt, bei der wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes die Röntgenbehandlung abgesetzt werden mußte. Bei zweien traten unter der Behandlung schnell wachsende Metastasen auf; bei der dritten Frau zwang eine schwere Pyelonephritis bei einem Vesico-Vaginalrezidiv zum Abbruch der Therapie. Die Patientin verstarb bald darauf an Urämie. Die Sektion ergab obendrein eine hämatogene Metastasierung mit Lungenödem. Von den unvollständig behandelten Frauen konnte keine geheilt werden.

Alle Heilungen wurden bei der Gruppe der vollständig bestrahlten 134 Frauen erzielt, von denen 102 Patientinnen konventionell behandelt worden sind und 28 mit dem Gammatron. Eine Frau, die Metastasen in Leistenbeuge und Vulva hatte, erhielt eine Bestrahlungsserie mit dem Batatron, konnte aber nicht geheilt werden. Die restlichen drei Rezidive wurden operiert und in der Strahlenklinik nachbehandelt und zwar in zwei Fällen mit dem Gammatron. Die Operationen: eine Narbenrezidivoperation eines Knotens in der Bauchwand, eine Pneumektomie mit anschließender Elektrokoagulation der infiltrierten Brustwand und eine Radikaloperation nach WERTHEIM waren in keinem Falle erfolgreich.

Während die ersten beiden Frauen trotz intensiver Nachbestrahlung in den nächsten 18 Monaten starben, konnte die dritte Frau geheilt werden, obgleich der Operateur mitgeteilt hatte, daß die Operation infolge radiogener Verwachsungen nicht genügend radikal ausgeführt werden konnte:

Fall ScH 66

Die 50-jährige Patientin (verheiratet, 4 Kinder) war das erste Mal im Frühjahr 1959 wegen einer Gebärmutterentzündung in gynäkologischer Behandlung. Ein Jahr später bemerkte sie weißlichen Ausfluß, der sich dann langsam bräunlich färbte. Erst als 4 Monate später auch Kontaktblutungen, Pollakisurie und Schmerzen beim Gehen im rechten Unterbauch auftraten, ging sie zu einem Gynäkologen, der sie zur Strahlenbehandlung eines großen Exophyten (undifferenziertes Plattenepithelkarzinom Stadium I) überwies. Man behandelte sie nach der Marburger Methode, und sie bekam neben zwei Radiumeinlagen (in der Mitte und am Ende der Tiefentherapie, jeweils 100 mg, davon 60 mg intrazervikal bei 24 Stunden Liegezeit) von 6 Stehfeldern eine HD von 2 400 R. (Feldgröße : 8 x 15 cm, FHA 40 cm, 170 KV, HWS 1,05 mm Cu, 3 x (200 R OD/Feld/Tag)). Sie vertrug die Behandlung gut und fühlte sich nach Abklingen der Strahlenreaktion wohl. Ein halbes Jahr später entdeckte der behandelnde Gynäkologe erneutes Krebswachstum an Portio, der rechten und hinteren Scheidenwand und besonders im rechten Parametrium. Das Ausscheidungsurogramm zeigte rechts einen Hydroureter und Hydronephrose, aus der sich in der Folgezeit eine stumme Niere entwickelte. Da das Wachstum schnell fortschritt, erwog er eine Exenteration des kleinen Beckens nach BRUNSCHWIG, fand aber keinen Operateur. " Da eine einfache,erneute Bestrahlung auch nicht erfolgversprechend war, habe ich am 13. 9. 1961 eine Radikaloperation nach WERTHEIM gemacht. Wegen radiogener Verwachsungen konnte sie nicht radikal genug durchgeführt werden ... " .

Die Frau wurde daraufhin 3 Wochen lang mit Endoxan bis zu einer Gesamtdosis von 3 000 mg behandelt und anschließend führte man eine Kur mit Faktor AF II durch. Am 9. 10. 1961 kam sie zur Nachbestrahlung mit dem Gammatron in die Strahlenklinik. Am 3. Bestrahlungstag stellte sich eine Inkontinenz ein, und man fand eine Ureterscheidenfistel rechts. Der Scheidenstumpf klaffte, und man sah in eine große parametrane Wundhöhle. Die Bestrahlungsserie wurde bis zu einer HD von 3 050 R von 5 Feldern nach der Marburger Methode zu Ende geführt. Die Frau war schwach und appetitlos und lag noch 3 Wochen lang im Bett. Sie erholte sich danach nur langsam. Der Gynäkologe berichtete 2 Jahre später über den erfolgreichen operativen Verschluß der Fistel , und die Frau hat bis auf einen Narbenbruch zur Zeit keine Beschwerden und fühlt sich wohl.

Die restlichen 131 Rezidive wurden ausschließlich bestrahlt, und zwar konnte die Behandlung ohne größere Unterbrechungen bis zu der vorgesehenen Dosis durchgeführt werden. Hingegen verzichtete man keinesfalls auf unterstützende und roborierende Maßnahmen, besonders nicht auf Bluttransfusionen, Vitamin- und Eisengaben. Die Frauen wurden zur Behandlung stationär aufgenommen; man gewährte ihnen aber Sonntagsurlaub, sofern es der Allgemeinzustand und die äußeren Umstände zuließen. Das Wesen der Krankheit verschwieg man den Patientinnen in vielen Fällen und versuchte, wenn danach gefragt wurde, schonend die Wahrheit zu sagen.
Bevor ich die Behandlungsverfahren bespreche, die zur Bestrahlung der Rückfälle angewandt worden sind, möchte ich auf einige Grundsätze der Rezidivtherapie eingehen. Da durch die vorangegangene Strahlenbehandlung die Strahlenverträglichkeit des gesunden Gewebes herabgesetzt ist und das Rezidiv gegenüber dem Primärtumor eine höhere Strahlenresistenz besitzt, ist es verständlich, daß die Rückfälle maligner Tumoren von jeher zu den Sorgenkindern der Therapeuten gehören (DYROFF und SIEGERT; 113). Wie auch unsere

Ergebnisse zeigen, sind bei wirklichen Rezidiven nur von hohen Strahlendosen bleibende Erfolge zu erwarten. (GRAHAM, SOTTO und PALOUCEK, KOLBOW, EYMER; 13, 43h, 47). Außerdem kommt der Dosisverteilung ausschlaggebende Bedeutung zu. WASSERBURGER weist auf die Berechtigung der Individualisierung der Radiumtherapie für die einzelnen Tumorformen des Kollumkarzinoms hin, und RIES sieht hierin einen der Hauptgründe für die Erfolgssteigerung in den fünfziger Jahren. Um so mehr ist ein individuelles Vorgehen bei den Rezidiven geboten, die sich von dem Portiokrebs außerdem auch durch eine größere Variationsbreite in Erscheinungsform und Lokalisation unterscheiden. Der Ort der Entstehung und die Ausbreitung des Rezidivs wird also die Wahl der Behandlungsmethode bestimmen. Das macht verständlich, daß viele Bestrahlungsverfahren in dem Bestreben angewendet worden sind, den Tumor mit einer ausreichend hohen Dosis zu treffen bei größtmöglicher Schonung des vorgeschädigten,gesunden Gewebes. Trotzdem lassen sich Fisteln und radiogene Ulcera oft nicht vermeiden, und viele Autoren nehmen sie von vornherein mit in Kauf (KEPP, ZECHERL, RIES). RIES weist in einem Ausblick auf die Fortschritte der modernen Chirurgie hin, daß sie heute in der Lage ist, Strahlenfolgen und Komplikationen vonseiten des Urogenitaltraktes und des Darmes durch geeignete Operationen zu beherrschen. So ergeben sich auch für die Strahlentherapie der Rezidive neue Indikationen und Anwendungsmöglichkeiten.

IIIa Behandlungsmethoden der Strahlenklinik seit 1950

In den fünfziger Jahren hat die Technik und Methodik der Strahlentherapie große Fortschritte gemacht. Anfangs standen nur Stehfeld- und Kreuzfeuermethoden zur Verfügung. Die Empfindlichkeit der vorgeschädigten Haut begrenzte meist die an den Tumor herangebrachte Dosis. Später wurde

neben der intravaginalen Hohlanodenröhre die Bewegungstherapie und die Hochvoltbestrahlung eingefügt, mit denen man höhere Dosen ins kleine Becken einstrahlen konnte, ohne daß radiogene Ulcera in der Haut entstanden. Die Anwendung der einzelnen Methoden nach 1950 zeigt die folgende Tabelle

Tabelle VII : Die Rezidivbehandlung seit 1950

Jahr der Rezidivbehandl.	Zahl der Rezidive:	(davon 3J.geheilt)	kombiniert bestrahlt:	Hauptteil der Rezidivtherapie 1. Stehfelder (Sieb-,MM usw.)	2. Chaoul	3. Bewegungsbestrahl.	4. Hochvoltther.	5. Radiu
vor 1951	17	(5)	4	XXXXXxxxxx xxxxx xx	-	-	-	-
1951	8	(2)	4	Xxxxx	Xxx	-	-	-
1952	12	(3)	7	Xxxxxx	XXxxxx	-	-	-
1953	15	(3)	2	xxxxxx	XXxxxx	xx	-	X
1954	8	(1)	1	xxx	xx	Xxx	-	-
1955	6	(1)	2	xx	Xxx	x	-	-
1956	10	(-)	2	xxx	xxx	xx	-	xx
1957	10	(-)	3	xx	-	xxxxxxxx	-	-
1958	7	(-)	-	xxx	-	xxxx	-	-
1959	9	(1)	1	xxx	-	Xxxxx	x	-
1960	6	(2)	-	-	-	-	XXxxxx	-
1961	9	(3)	2	-	-	-	XXXxxxxx	x
1962	6	(-)	-	-	-	-	xxxxxx	-
1963	11	(1)	-	-	-	-	Xxxxxxxxx	x
1950 bis 1964 :	134	(22)	28	50	23	25	31	5

(Dreijahresheilungen), in % (7) = 14 % (6) =26% (2)=8% (6)=19,4%(1)=

Bis 1951 wurden alle Rezidive von Stehfeldern aus bestrahlt, seit 1950 zumeist mit der Marburger Methode, mit der gewöhnlich 2 500 R - 3 300 R (HD) ins kleine Becken eingestrahlt wurden. Gegebenenfalls legte man zusätzlich Radium, was auch in der Folgezeit besonders bei flächenhafter Infiltration der Vagina beibehalten worden ist. Stehfelder wurden auch weiterhin bei metastatischen Rezidiven benutzt und erst allmählich durch die Bewegungstherapie und durch das Gammatron vollständig verdrängt. Seit 1951 wurde die von KEPP empfohlene intravaginale Schräganode zur Bestrahlung von parametranen Rückfällen und Spinarezidiven eingesetzt. Die Dosierung betrug 2 000 bis 3 000 R in 5 cm Abstand und sofern es die Rezidivausbreitung erforderte, gab man zusätzlich noch eine Perkutanserie. Die Heilungsergebnisse waren recht gut (26 %), wobei aber zu bedenken ist, daß die geschilderten Verfahren gegen Rezidive eingesetzt worden sind, für die wir festgestellt hatten, daß zumeist die Dosierung und Fraktionierung der Primärtherapie nicht optimal waren. 1956 verließ man diese Methode und wandte sich mehr und mehr der Bewegungsbestrahlung zu, die höhere Dosen an den Tumor heranzubringen erlaubte. Anfangs benutzte man die Rotations- und Pendelbestrahlung, später dann mehr die Pendelkonvergenzmethode, mit der Herddosen zwischen 2 500 und 4200 R erreicht wurden. Die Heilungsergebnisse enttäuschen (8%). Obgleich KIRCHHOFF und KEPP zwar über keine Verbesserung der Fünfjahresheilung berichten können, weisen sie auf bessere Palliativergebnisse hin, die sie mit der Pendelbestrahlung erzielt haben. Andere Autoren scheinen ähnlich unbefriedigende Erfahrungen mit der Bewegungsbestrahlung gemacht zu haben (84), denn KOLBOW hebt hervor:
" Schließlich weisen RIESSBECK und GEIPEL vielleicht nicht ganz zu Unrecht daraufhin, daß sich die Bewegungsbestrahlung des Vorteils der Kompression begeben hat, auf die HOLFELDER so nachdrücklich Wert legte. Gerade bei gynäkologischen Tumoren kann mit guter Kompression des

Unterbauches eine nahezu gleichwertige Herddosis vom Stehfeld aus erreicht werden, während das durchstrahlte Körpervolumen, das den Patienten in allgemeiner Hinsicht belastet, bedeutend geringer gehalten wird als bei der Bewegungsbestrahlung ". Auch RIES (ebenfalls SCHMERMUND, OBERHEUSER und KUTTIG S. 424) äußert sich kritisch über die Bewegungsbestrahlung und gibt zu, daß er in seinen Erwartungen enttäuscht worden sei. Das Hauptanwendungsgebiet der Bewegungsbestrahlung seien gut abgegrenzte Tumoren.

Ab 1960 setzte das Strahleninstitut zur Rezidivtherapie vornehmlich das Gammatron ein. Nur Vaginal- und Kollumrezidive wurden weiterhin mit Radium oder Plastobalt - nötigenfalls mit einer zusätzlichen Tiefentherapieserie - behandelt. Von 31 Rückfällen, die in Tabelle VIII unter der Hochvolttherapie aufgeführt worden sind, wurde ein Rezidiv mit dem Betatron, alle anderen mit dem Gammatron bestrahlt. Zwei der Frauen waren zuvor rezidivoperiert worden. Je nach Vorbelastung, Ausbreitung und Lokalisation der Infiltrate gelangte eine Pendel-, Stehfeld- oder Kreuzfeuertherapie (gewöhnlich von 3 Feldern aus nach der MM) zur Anwendung. 19 Rezidive wurden der Gammatron-Pendelbestrahlung zugeführt, mit der im Durchschnitt 4 400 R an den Tumor gebracht wurden. Die Oberflächendosis überstieg dabei selten 2 200 R, und die Belastung wurde bei einer Fraktionierung von 150 bis 200 R ^{OD}/Tag im allgemeinen gut vertragen. Drei der Frauen leben im 6. Jahr beschwerdefrei und zwar waren es Patientinnen mit einem parametranen, einem Lokal- und einem Beckenwandrezidiv, bei denen Herddosen von 6 000, 5 000 und 4 000 R an das Krebsgewebe gebracht worden sind. Von den 6 Frauen, die mit der Marburger Methode (Gammatron) bestrahlt worden sind, leben noch zwei: eine (HD : 4 000 R) im 4. Jahr mit Blasenscheidenfistel und Rezidivverdacht und eine (OP und 3 050 R) im 5. Jahr beschwerdefrei. In beiden Fällen handelte es sich

um Lokalrezidive, von denen der zweite zuvor rezidiv-operiert worden war (Fall ScH 66). Mit Stehfeldern wurden 6 Patientinnen behandelt, wobei die erzielte Herddosis zwischen 3 000 und 4 000 R lag bei einer Hautbelastung von 3 000 bis 6 000 R. Die Feldgröße und die Fraktionierung paßte man den jeweiligen Gegebenheiten an. Letztere schwankte bei den einzelnen Frauen zwischen 100 und 200 R /Tag. Obgleich bei guter Verträglichkeit erfreuliche Palliativerfolge erzielt wurden, konnte keine der Frauen geheilt werden. Das lag aber eher daran, daß auf diese Weise vornehmlich metastatische Rezidive bestrahlt worden sind, bei denen Heilungen kaum beobachtet werden. Vergleicht man den Prozentsatz der Dreijahresheilungen der Hochvolttherapie (6 von 31 = 19,4 %) mit dem der Methoden, die sie seit 1960 völlig ersetzt hat; konventionelle Stehfeld-, Hohlanoden- und Bewegungsbestrahlung (15 von 98 = 15,2 %), so erscheint die Anwendung des Gammatrons neben des Vorteils seiner besseren Verträglichkeit auch wegen seiner Heilungserfolge gerechtfertigt zu sein.

Von den 11 Frauen, die an die Strahlenklinik mit einem zweiten oder dritten Rezidiv überwiesen worden sind, nachdem bereits eine auswärts durchgeführte Rezidivbehandlung fehlgeschlagen war, wurde keine geheilt. Bis auf fünf der Patientinnen konnte wegen der Vorbelastung oder wegen des ausgedehnten Befundes keine kurative Serie verabfolgt werden,und man mußte sich mit einer " Schmerzbestrahlung " oder " Entzündungsbestrahlung " begnügen. Bis auf eine starben alle in den darauffolgenden zwei Jahren. Bei dieser letzten handelt es sich um ein Vaginalrezidiv, das 1959 mit Plastobalt und 1961 mit Radium behandelt worden ist. Im Oktober 1963 wurde die Frau wegen ulzerierender Metastasen an den Labien mit dem Betratron (20 x Vulva, 10/6 cm, 17 MeV, 300 R OD/Tag) bis zu einer Oberflächendosis von 5 000 R bestrahlt. Die Frau lebt im 4. Jahr nach dieser

Behandlung in gutem Allgemeinzustand bei langsam fortschreitender Metastasierung im Scheidenbereich und einer kirschgroßen Resistenz im pararektalen Gewebe.

IIIb) Überlebenszeit und Heilungsergebnisse

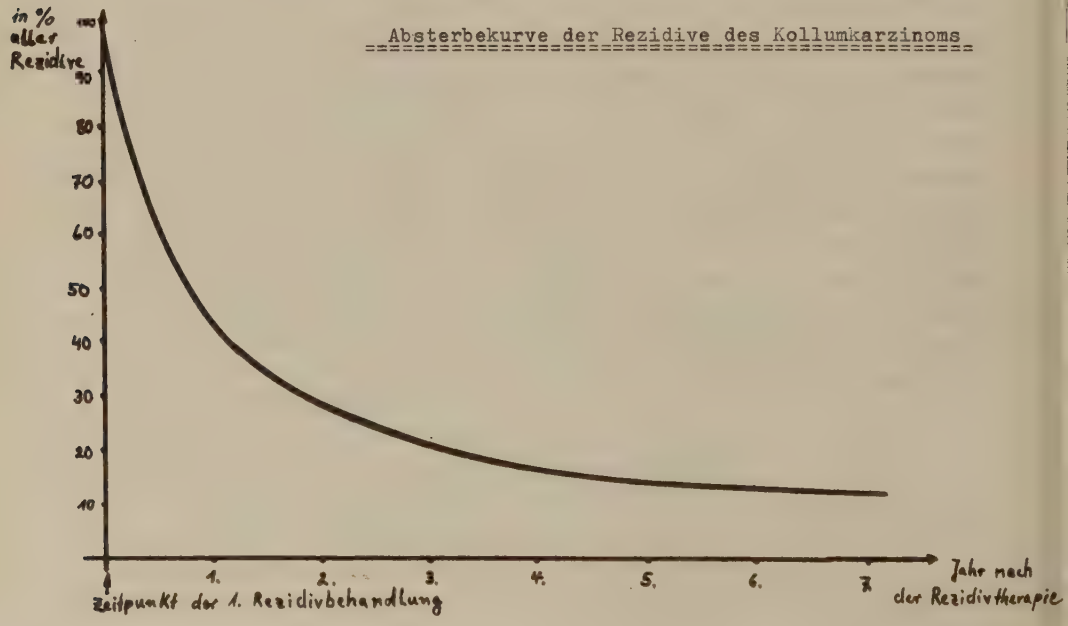
Der Palliativerfolg der Strahlentherapie läßt sich schlecht objektivieren und deshalb bei den einzelnen Methoden nicht vergleichen. Zwar ist verschiedentlich über die Lebensdauer unbehandelter Kollumkarzinome berichtet worden (25, 5: doch sind diese Arbeiten leider nicht umfangreich genug und außerdem umstritten, sodaß ich nicht über eine durch die Therapie erzielte Lebensverlängerung berichten möchte, obgleich wir oft den Eindruck hatten, das Tumorwachstum für eine gewisse Zeit aufzuhalten. Daß die Rezidivtherapie oft subjektive Erleichterungen der Beschwerden bringt, weiß jeder Therapeut.
So sahen RIES und BREITNER bei 50 % der bestrahlten Rezidive einen Palliativerfolg und berechneten die durchschnittliche Lebensverlängerung mit 6 Monaten. Zu einem ähnlich ermutigenden Ergebnis kamen DIETZ und FISCHER, die die Frage des Teilerfolges einer erneuten Strahlenserie besonders gründlich untersuchten. Sie weisen nach, daß auch bei aussichtslos erscheinenden Fällen eine weitere Strahlenbehandlung sich lohnt und indiziert ist.
Ich habe anfangs schon darauf hingewiesen, daß der Begriff der Dreijahresheilung für die Rezidive schärfer zutrifft als für die Kollumkarzinome. Schon im 1. Jahr nach der Diagnosestellung stirbt über die Hälfte (56%) aller Frauen mit einem Rückfall. Nach drei Jahren sind bereits 2/3 aller Patientinnen an Krebs gestorben,und der Rest der Frauen hat im 3. Jahr entweder ein zweites Rezidiv und stirbt daran in den folgenden Jahren oder erlebt auch das 6. Jahr symptomenfrei. Wir hatten nur 3 (= 2,2 %) Ausnahmen von dieser Regel: Eine Frau zählten wir als Dreijahresheilung.

Sie starb im 6. Jahr nach der Diagnosestellung an einem Rezidiv. Die anderen beiden starben zwischen dem 3. und 6. Jahr an einem Rückfall, ohne daß wir wußten, wann das Rezidiv aufgetreten war. Wir sahen sie nicht als Dreijahresheilungen an, da Ausdehnung und Therapieverlauf es unwahrscheinlich erscheinen ließen, daß sie das 3. Jahr krankheitsfrei erlebt hatten. 9 Patientinnen erreichten das 4. und 5. Jahr, hatten aber bereits im 3. Jahr einen neuerlichen Rückfall, an dem sie später starben. Die Dreijahresheilung deckt sich also zahlenmäßig mit der Fünfjahresheilung fast völlig. Selbst wenn man die zwei Zweifelsfälle hinzuzählt, von denen wir nicht wissen, ob sie das 4. Jahr rezidivfrei erlebt haben, da sie nie mehr zur Kontrolle kamen, unterscheiden sich beide nur durch 2,2 %. Die Dreijahresheilung reicht also zur Beurteilung des Therapieerfolges voll aus. Einen Überblick zu dem eben Gesagtem gibt Tabelle VIII. Berücksichtigt wurden hierbei nur die 137 Rezidive, die zwischen 1950 und 1962 in der Strahlenklinik Marburg gesehen worden sind, sodaß wir mindestens 6 Jahre nach der Rezidivtherapie überblicken können. Die Todesdaten wurden über die Einwohnermeldeämter ermittelt,und in den meisten Fällen konnten die Leichenschauscheine beschafft werden,und in interessierenden Krankheitsverläufen wurde Auskunft von dem zuletzt behandelnden Arzt erbeten. Zwei Frauen, die nach der Behandlung ins Ausland gegangen sind, blieben verschollen, weil uns die dortigen Behörden (z.B. Elten, Holland) nicht geholfen haben. Sie wurden - wie es üblich ist - zu den Mißerfolgen gezählt, und bei den folgenden beiden Darstellungen nicht berücksichtigt.

Tabelle VIII : Zeitpunkt des Todes nach der ersten Rezidivtherapie

(Zwischen 1950 - 62 wurden 137 Rezidive gesehen;
2 davon sind verschollen).

Todesjahr nach der Rezidivbestrahlung:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	Lebende
Zahl der Gestorbenen	76	21	7	8	3	1	2	17
in % der Gesamtzahl (135):		78%			8 %		2 %	



Absterbekurve der Rezidive des Kollumkarzinoms

Schaubild IV: Überlebenszeit nach der ersten Rezidivbehandlung

Die durchschnittliche Lebenserwartung der nichtgeheilten betrug 15 1/2 Monate.

Heilungsergebnisse :

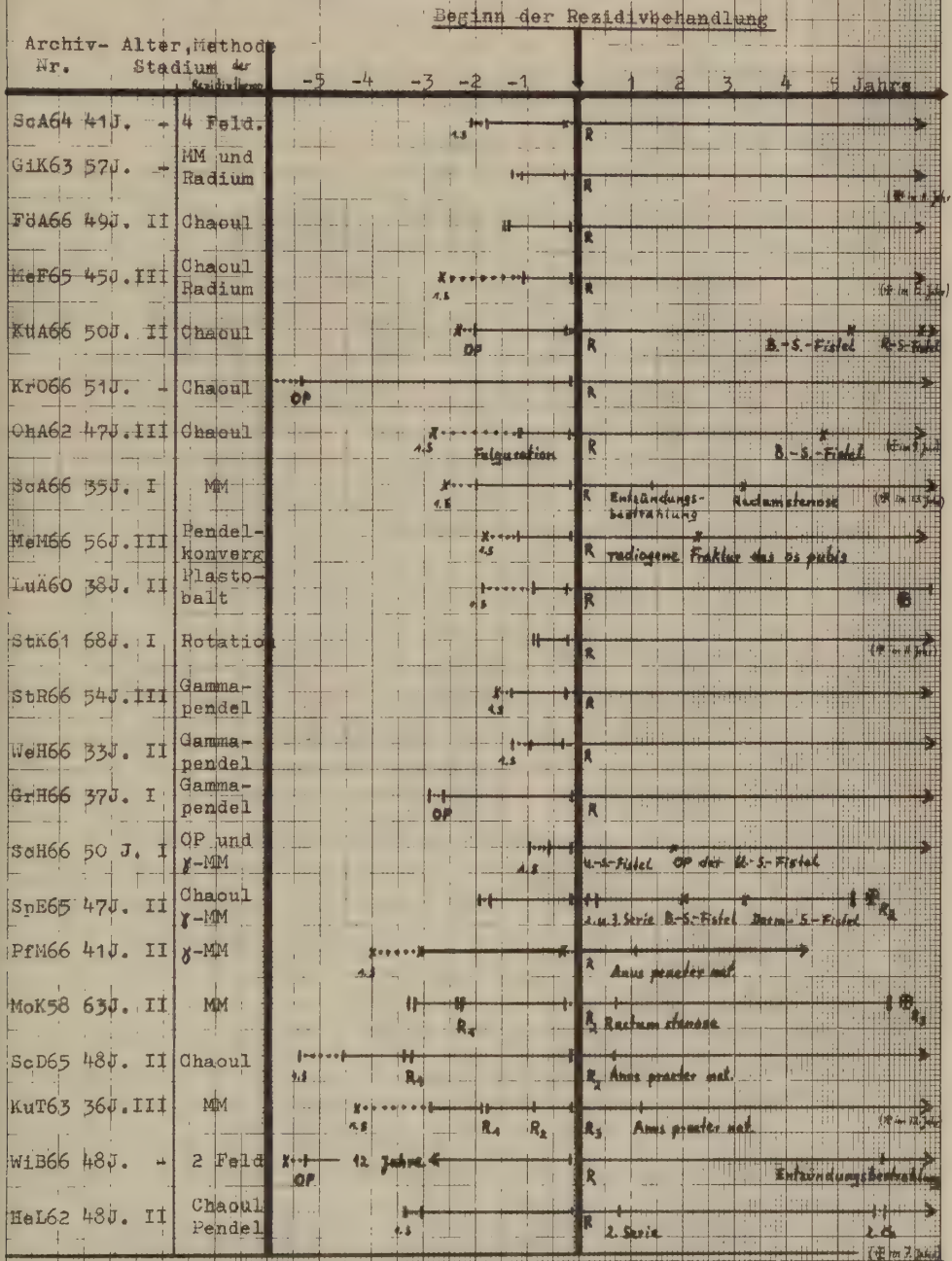
Zwischen Januar 1950 und Ende 1963 wurden 155 erste Rezidive in der Universitätsstrahlenklinik Marburg beobachtet. 18 Frauen konnten mindestens für 3 Jahre geheilt werden. Das ergibt eine absolute Dreijahresheilung von 11,6 % . Zählt man noch 4 weitere Patientinnen hinzu, die nach mehrfacher Rezidivbehandlung schließlich geheilt worden sind, so erhöht sich die absolute Dreijahresheilung auf 14,2 %. Über die Leistungsfähigkeit der einzelnen Methoden habe ich schon gesprochen. Die relative Heilung einschließlich der Rezidive, die erst nach mehrfacher Behandlung geheilt worden sind, beträgt : 22 von 134 = 16,4 %.

Bei 137 Frauen liegt die Rezidivbehandlung mehr als 5 Jahre zurück. Das bedeutet eine absolute Fünfjahresheilung (20 von 137) von 14,9 %, wenn man die 4 Rezidive hinzuzählt, die erst durch mehrfache Bestrahlungsserien geheilt werden konnten. In Schaubild IV wird der Krankheitsverlauf der geheilten Rezidive verdeutlicht. Bemerkenswert ist, daß von den 22 geheilten Rezidiven in der Folgezeit noch 10 Frauen gestorben sind. Bei allen handelte es sich um gynäkologischen Krebs; bei zweien allerdings um ein Adenokarzinom, während das ursprüngliche Kollumkarzinom ein Plattenepithelkrebs gewesen war. Zwar geschah das in den meisten Fällen erst viele Jahre nach der Rezidivbestrahlung, doch scheint es offenbar zu sein, daß die Rezidivheilung nicht in dem Maße eine " Heilung " ist wie beim Kollumkarzinom. Leider mußten wir uns bei dieser Angabe in den meisten Fällen auf die Leichenschauscheine verlassen, da eine Obduktion nur selten durchgeführt worden ist. Die Prognose der Rezidivbestrahlung hängt weitgehend von der Intensität der Primärbestrahlung ab (NICOLOV, RIES und BREITNER). Rezidive, die nach alleiniger Operation auftreten, haben eine ebenso gute Heilungsaussicht wie Kollumkarzinome der Stadien III und IV, denen sie ja ihrer Ausdehnung nach entsprechen. (RIES und BREITNER, KEPP). Auch stellte sich heraus, daß Bestrahlungsrezidive von

Kollumkarzinomen, die auswärts radiologisch behandelt worden sind, eine bessere Prognose haben als solche, die ihre erste Bestrahlung in der Strahlenklinik erhalten haben. Von 30 Frauen, die auswärts primär wegen eines Gebärmutterhalskrebses bestrahlt worden sind, konnten 7 = 23,4 % von ihrem Rezidiv geheilt werden. Von den 75 Kollumkarzinomen, die in der Strahlenklinik radiologisch zumeist nach der Marburger Methode behandelt worden sind, wurden nur 13 = 12,4 % von ihrem Rezidiv befreit. Die Heilungsaussicht der Rezidivbestrahlung war also für Frauen, deren Primärbestrahlung genügend intensiv durchgeführt worden ist, nur etwa halb so groß wie bei Patientinnen, die in kleineren Krankenhäusern primär bestrahlt worden sind.
Allerdings ist die Befreiung vom Kollumkarzinom-Rezidiv nicht in dem Maße eine Heilung wie bei anderen Karzinomen. Immerhin verstarben 10 der geheilten Frauen zwischen dem 5. und 13. Jahr an einem nunmehr unbeeinflußbaren Rückfall ihres Gebärmutterhalskrebses.

SCHAUBILD V:

Der Krankheitsverlauf der geheilten Rezidive



Zeichenerklärung: x = ungenaue Zeitangabe ; 1.S = 1. Symptom; R_1 = 1. Rezidiv

... = Zeit, die bis zur Diagnosestellung verstreicht

IIIc Vergleich mit den Erfolgsergebnissen aus dem Schrifttum

Über die Frühzeit der alleinigen operativen Behandlung der Rezidive des Kollumkarzinoms berichtet zusammenfassend JANISCH-RASKOVIC. Die Operationsmortalität (Jahr der Veröffentlichung: 1906 - 1911) betrug 15,8 %, und als sichere Heilung wurde nur eine von 38 Frauen bekannt.

In der Folgezeit ist sehr viel versucht worden, den Rezidiven beizukommen. So gab es Zeiten, in denen man sich mehr von der Operation von Strahlenrezidiven versprach. Es wurden radiologische und operative Methoden kombiniert, und heute gilt die Strahlenbehandlung als Therapie der Wahl (KOLBOW; 93, 92). Eine umfangreiche Zusammenstellung der Heilungserfolge gibt DIETERICH (Erlangen 1953) in seiner Dissertation. Die Ergebnisse sind so unterschiedlich, daß sich alle darüber einig sind, daß dies kaum an der Art der Behandlung liegen kann, sondern vielmehr in der verschiedenen Auffassung vom Rezidiv und in der Schwierigkeit der Rezidivdiagnose begründet ist (17, 80, 102). SCHMERMUND und Mitarb. (1961) charakterisieren die Situation so: " Die spärlichen Mitteilungen in der Literatur zeigen, daß praktisch verwertbare Zahlenangaben über den Erfolg einer Rezidivbehandlung bei den Tumoren des weiblichen Genitale kaum vorliegen, gleichgültig, ob operative oder strahlentherapeutische Verfahren herangezogen werden. "
GRAHAM und Mitarbeiter (1962) fassen die Ergebnisse der Rezidivbestrahlung von 7 Veröffentlichungen aus den letzten Jahren zusammen und errechnen eine Fünfjahresheilung von 15 % (146 : 987). (24j). Doch handelt es sich auch hierbei um Rückfälle, denen verschiedene Definitionen zugrunde liegen. Das gleiche gilt für die Aufstellungen von KOLBOW (1957) und JANISCH-RASKOVIC (1960). Da die Veröffent-

lichungen der neuesten Zeit ebenfalls Unterschiede im Krankengut und in der Rezidivdefinition aufweisen und sich daher schlecht zum Vergleichen eignen, habe ich jene Berichte zusammengestellt, deren Rezidive nach der gleichen Definition ausgewählt worden sind und deren Krankengut auch sonst vergleichbar ist :

Tabelle IX : Erfolge der Rezidivbestrahlung anderer Autoren

Verfasser, Jahr der Veröffentlichung:	Zahl der Rezidive	in % aller Kollumkarzinome	absolute Fünfjahresheilung	Bemerkungen
ZEZECH und KEPP Göttingen 1953	221	21,4	36 = 15,8%	Heilung einschließlich zweiter Rezidivtherapie : 18,5 %
STÜPER Münster 1955	297	19,3	30 = 9,5%	anbehandelte Fälle blieben unberücksichtigt
van HERIK und FRICKE USA 1955	110	-	18 = 16,4%	
KONERT, HESS Duisburg 1957	117	-	25 = 21,3%	11 der Geheilten nur geschätzt da 5 Jahre noch nicht verstrichen waren
Strahlenklinik Marburg 68 (1950-1962)	137	*) (15,4)	16 = 11,6%	Heilung einschließlich 2. Rezidivtherapie: 14,9 %
zusammen :	882		125 = 14 %	

*) Der Prozentsatz der Rezidivhäufigkeit wurde aus den 105 Rezidiven, die ihre Primärbestrahlung in der Strahlenklinik erhielten, errechnet.

Da wir zeigen konnten, daß sich die Dreijahresheilung von der Fünfjahresheilung nicht nennenswert unterscheidet, und wir bei 18 Frauen noch keinen Zeitraum von fünf Jahren seit der Rezidivbehandlung überblicken können, lohnt sich ein Vergleich der Dreijahresheilungen :

Tabelle X : Vergleich der Dreijahresheilungen

Verfasser, Jahr der Veröffentlichungen:	Zahl der Rezidive	absolute Dreijahresheilung	relative Dreijahresheilung einschließlich zweiter Rezidivtherapie
van HERIK und FRICKE 1955	110	25 = 22,7%	
KONERT, P.HESS Duisburg 1955	117	28 = 33,3%	
Strahlenklinik Marburg 68	155	18 = 11,6%	22 von 134 = 16,4 % (4 Patienten wurden mehrfach rezidivbestrahlt)

Das Ergebnis bestätigt die Ansicht, daß die Heilungsziffern bei Anwendung der gleichen Rezidivdefinition nicht so sehr streuen, als wenn man hierauf keinen Wert legt. Die Prognose echter Rezidive ist nach wie vor entmutigend und konnte trotz des Einsatzes großer technischer Möglichkeiten nicht verbessert werden. Nur jede 7. Frau, die einen Rückfall ihres Kollumkarzinoms erlebt, kann bei rechtzeitiger Behandlung ihres Rezidivs mit einer Fünfjahresheilung rechnen. Ungeachtet dessen sollte der palliative Erfolg der Rezidivbestrahlung nicht zu gering eingeschätzt werden. DIETZ und M. FISCHER

sahen bei den nicht zu heilenden Rezidiven immerhin eine Besserung der Beschwerden bei 2/3. der Fälle und errechneten wie RIES und BREITNER eine durchschnittliche Lebensverlängerung durch die Bestrahlung von 4 bis 6 Monaten. Allein dies würde schon eine Indikation zur Rezidivbestrahlung darstellen, zumal man ja den meisten Frauen ihre Beschwerden noch einmal lindern kann und die Lebensverlängerung nicht eine Verlängerung der Qual bedeutet. Das Gammatron konnte die Behandlungsergebnisse nicht nennenswert verbessern, zeichnete sich aber durch bessere Verträglichkeit und durch die Möglichkeit aus, auch bei vorgeschädigtem Gewebe und ungünstigen Verhältnissen eine kurative Dosis an den Herd zu bringen (ebenso: 74a).

Zusammenfassung

Nach Erörterung der Problematik der Begriffsbestimmung des Rezidivs, seines Wesens und der Schwierigkeiten bei seiner Diagnose wird über 166 Kollumkarzinom-Rezidive berichtet, die zwischen 1950 und 1963 in der Universitätsstrahlenklinik Marburg gesehen worden sind. 61 der Rückfälle erhielten ihre Primärbestrahlung außerhalb in anderen Krankenhäusern, während 105 der Frauen zum ersten Mal in unserer Klinik bestrahlt worden sind. Wir errechneten bei einer absoluten Heilung des Gebärmutterhalskrebses von derzeit (1957 - 61) 55,9 % eine Rückfallshäufigkeit von 15,4 %. 11 der Patientinnen kamen erst, nachdem eine oder schon mehrere Rezidivbestrahlungen außerhalb fehlgeschlagen waren. Von ihnen wurde keine geheilt. Bei 134 der 155 Erstrezidive war es möglich, eine kurative Strahlendosis an den Herd zu bringen. Dadurch konnten 22 Frauen für wenigstens 3 Jahre geheilt werden, 4 der Patientinnen allerdings erst durch mehrfache Bestrahlungen. Bei 137 Fällen überblicken wir einen Zeitraum von 5 Jahren. Die absolute Fünfjahresheilung beträgt 11,6 % (16 von 137) oder 14,9 %, wenn man die 4 Fälle hinzuzählt, die durch mehrfache Rezidivbestrahlungen geheilt werden konnten. Im Vergleich mit anderen Autoren, die die gleiche Rezidivdefinition zugrunde legten, erreichen unsere Ergebnisse fast den Durchschnittswert. Trotzdem scheint die Befreiung vom Kollumkarzinom nicht in dem Maße eine Heilung zu sein, wie bei anderen Karzinomen, denn neben der hohen Quote an Spätrezidiven verstarben 10 der " geheilten " Patientinnen 7 bis 13 Jahre nach der Rezidivbehandlung an einem erneuten, nunmehr unbeeinflußbaren Rezidiv.
Es wurden einige Hinweise zum Zeitpunkt des Auftretens, zur Lokalisation und zur Prognose der Rückfälle gegeben. Von besonderer Bedeutung sind neben der Größe des Rezidivs, seiner Lokalisation und seiner Vorbehandlung vor allem die

Intensität der Primärbestrahlung. So konnte gezeigt werden, daß mit Fortentwicklung der Strahlentherapie die Rezidivquote und deren Heilungen deutlich zurückgingen. Ebenso interpretierten wir die günstigeren Ergebnisse, die bei Frauen erzielt wurden, deren Primärbestrahlung außerhalb an kleineren Häusern durchgeführt worden war. Der Einsatz des Gammatrons konnte die Heilungserfolge nicht nennenswert verbessern, zeigte sich aber durch gute Verträglichkeit und die Möglichkeit überlegen, auch bei ungünstigen Verhältnissen und bei vorgeschädigtem Gewebe eine Tumordosis an den Herd zu bringen. Die Heilungen mit dem Gammatron wurden mit Herddosen zwischen 5 000 und 6 000 R erreicht. Zusammenfassend kommen wir zu der Schlußfolgerung, daß neben beachtlichen Palliativerfolgen die Heilungsaussichten echter Rezidive des Gebärmutterhalskrebses nach wie vor unbefriedigend sind - insbesondere, wenn die Primärbestrahlung intensiv und ausreichend das Gebiet , in dem das Rezidiv auftritt, getroffen hat. Die durchschnittliche Lebenserwartung der nichtgeheilten Rezidive betrug 15,5 Monate.

LITERATURNACHWEIS

1.) ABEL, W.

" Statistisches zum Krebsproblem "
Zschr. Krebsforsch. 56 (1948) S. 36 - 79

2.) ALBERS

zit. nach : A.J. AMREICH in " Biologie und Pathologie des Weibes "
Bd. 4, 1955, S. 983

3.) ARTNER, J., F. BRANDSTETTER u. A. KRATOCHWIL

" Rezidive des Uteruskarzinoms "
Der Krebsarzt 14 (1959), S. 265

4.) BÄUMER, J.

" Diagnose und Behandlung von Rezidiven weiblicher Genitalkarzinome "
Fortschritte d.Medizin 71 (1953) S. 219

5.) BAUER, K.H.

a)"Das Krebsproblem"
Springer-Verlag 1963 S. 40
b) und in WAGNER, G.,
" Krebs-Dokumentation und Statistik maligner Tumoren "

6.) BAYES, FIDLER, LOCK

in Brit. Med.J. 1962 S. 203, 3. Aufl. 1966, S. 89
zit. nach Pschyrembel
" Lehrbuch der Gynäkologie "

7.) BELONOSCHKIN, B.

Aussprache
Arch. f. Gyn. 183 (1953) S. 517

8.) BEREED, E.J.

" The Radium Treatment of Recurrent Cancer of the Uterine Cervix ".
Amer. J. Roentgenol. 87 (1962), S. 480 - 487

9.) BREITNER, J.

" Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens der Rezidive beim Collumkarzinom "
On cologia 7 (1954), S. 134

10.) BRÜNING, J.

" Zur Ätiologie des gyn. Karzinoms "
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1964

11.) BURGER, K.

" Über die Spätrezidive d. Kollum- und Korpuskarzinome "
Geburtsh. und Frauenh. 12 (1952), S. 904

12.) CZECH, H. und R.K. KEPP

" Rezidive nach Behandlung von bösartigen Tumoren des weiblichen Genitale "
Strahlenth. Bd. 90 (1953). S. 117

13.) DÖDERLEIN, G.

" Das Adenokarzinom des Collum uteri "
Arch. J. Gyn. 183 (1953) S. 506

14.) " zit. nach: JANISCH-RASKOVIC 1960, S. 408

15.) DIETZ, W. und M. FISCHER

" Über den Wert der Strahlenbehandlung bei Rezidiven und weiterwachsenden Primärtumoren unter besonderer Berücksichtigung der Palliativeffekte "
Sonderbände zur Strahlentherapie, Bd. 66, 1967, S. 107

16.) DYROFF, R. u. K. MICHALZIK :

" Wichtige Gesichtspunkte bei der Nachuntersuchung bestrahlter Genitalkarzinome der Frau "
Strahlenth. 103 (1957), S. 376

17.) DYROFF, R. u. A. SIEGERT :

" Röntgen- und Radiumbehandl. in der Frauenh. "
in SEITZ-AMREICH : " Biolog. und Pathog. d.Weibes "
Bd. III, 2. Aufl. München-Berlin, 1955, S.845 - 851

18.) EYMER, H.

" Die Strahlenbehandlung der Gebärmutterhalskrebse "
in Seitz-Amreich: " Biolog. und Path. d. Weibes "
Bd. V, Berlin und Wien 1953, S. 318 bis 320

19.) FELDMANN, F. und MANÉ, M. :

" Statistische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der parametranen Ausbreitung des Kollumkarzinoms "
Strahlenth. 92 (1953), S. 80

20.) FORSELL

zit. nach HULTBERG (48)

21.) GLOCKNER R.L. :

" Zur Frage des Beckenwandrezidivs bei Strahlenbehandlung des Kollumkarzinoms "
Strahlenth. 90 (1953), S. 191

22.) GOLDBERG, J.D., M.L. LEVIN, P.R. GERHARDT, V.H. HANDY und R.E. CASHMAN :

" The Probability of Developing Cancer "
J. Nat. Cancer Inst. 17 (1956), S. 155 - 173

23.) GORYS, H.P. :

" Die Rezidive unserer operierten Kollumkarzinome der Jahre 1950 - 1954 "
Zbl. Gynäk. 82 (1960), S. 1564-1572

24.) GRAHAM, J.B., L.S. J. SOTTO und F.P. PALOUCEK :

" Carcinoma of the Cervix "
W.B. Saunders Company, 1962 Philadelphia and London, 487 Seiten

24a) " S. 15

24b) " S. 24

24c) " S. 17 - 33

24d) " S. 76

24e) " S. 167

24f) " S. 443-445

24g) " S. 455-457

24h) " S. 470

24i) " S. 467

24j) " S. 468

25.) GREENWOOD

" The Natural Duration of Cancer "
London 1926

26.) v. HAASE, Hans-Jürgen :

" Ein Versuch der Umstellung der Marburger Methode der Strahlenbehandlung uteriner Karzinome auf Telegammabedingungen "
Inaugural-Dissertation Marburg, 1962.

27.) HARTL, H. :

in FIEBIG, F. " Vorbeugende Gesundheitspflege in der täglichen Praxis "
S. 386 - 401, Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1960

28.) HELBING, W. :

" Die Strahlenbehandlung der Kollumkarzinomrezidive "
Zbl. Gynäk. 75 (1953), S. 706 - 715

29.) HELMKE, R. :

" Über Karzinomrezidive nach CHAOUL'scher Nachbestrahlung "
Strahlenth. 89 (1953), S. 308

30.) v. HERIK and FRICKE :

" The Result of Radiationtherapy for Recurrent Cancer of the Cervix Uteri "
Am. J. Roentg. 73 (1955) 437 - 441

31.) HELLER, L. und O. KÄSER :

" Über Todesursachen beim Kollumkarzinom "
Geburtshilfe u. Frauenh. 26 (1966). S. 155

32.) HESS, P.

" Bestrahlung des Kollumkarzinom-Rezidivs in älterer und neuerer Sicht "
Strahlenth. 103 (1957), S. 436

33.) HEYMAN, J. and B. BELONOSCHKIN :

" Surgical Intervention in Recurrent and Radioresistant Cancer of the Uterin Cervix "
Acta Chir. Scandinav. 98 (1949), S. 489 - 496

34.) HILLEMANNS, H.-J.

" Entstehung und Wachstum des Zervixkarzinoms "
Bibliotheca Gynaecologia Fasc. 29
S. Karger Verlag, Basel 1964, S. 20

34a) " S. 88

35.) HOCHMAN, A. und Mitarbeiter

zit. nach GRAHAM, J.B.umd Mitarbeitern(22)

36.) HOFMANN, D.

" Klinik der gynäkologischen Strahlentherapie "
S. 177 Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1963

37.) HOLLSTEIN, K.

" Über Spätrückfälle gynäkolog.Karzinome "
Strahlenth. 89 (1953), S. 211

38.) HUBER, H.

" Die intra- und extragenitale Tumormultiplizität beim Genitalcarcinom "
Zschr. Krebsforsch. 58 (1951), S. 103

39.) HUBER, H.

" Genitalkarzinom und Mammakarzinom als Multiplizitätstumoren "
Strahlenth. 92 (1953), S. 130

40.) HUBER, H., R. du MESNIL de ROCHEMONT, D. RINGLEB und H. ROOS :

" Fünfjahresheilung der Marburger Methode "
Strahlenth. 102 (1957), S. 161
sowie : R. du MESNIL de ROCHEMONT : Geburtsh. und Frauenh. 7/8 (1948), S. 634

41.) HUEK

zit. nach SCHMÖLLING, S. 308

42.) HULTBERG, S.

" Studie über Recidive bei bestrahlen Carcinoma colli uteri "
Acta radiol. 25 (1944). S. 59

43.) JANISCH-RASKOVIC :

" Das Carcinoma colli uteri. Seine Prognose und Behandlung mit besonderer Berücksichtigung der Strahlentherapie "
649 Seiten, 76 Abb.

erschienen in den : Sammlungen von Abhandlungen aus dem Gebiete der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Heft 20, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1960

43a) " S. 574

43b) " S. 410

43c) " S. 76

43d) " S. 154 u. 167

43e) " S. 409

43f) " S. 397

43g) " S. 438

43h) " S. 422

43i) " S. 377 ff

44.) JANISCH-RASKOVIC :

Ztschr. f. Krebsforsch. 49 (1940). S. 598

45.) KÄSER, O. und W. SCHIEFERSTEIN

" Diagnose und Therapie der Rezidive gynäkologischer Karzinome "
Geburtshilfe und Frauenh. 26 (1966), S. 180

46.) KAMMIKER,

zit. nach JANISCH-RASKOVIC, S. 397

47.) KEPP, R.K.

" Bestrahlungsbehandlung von Rezidiven des Kollum-Karzinoms "
Deutsche med. Wo.-Schrift 78. Jahrg. Nr. 41 (1953)

48.) KEPP, R.K. und G. ATHANASIU

" Häufigkeit und Behandlung der Beckenwandrezidive "
Strahlenth. 76 (1947). S. 62

49.) KETTLER, L.-H.

" Spezielle Pathologie ".
VEB Gustav Fischer-Verlag, 1965, S. 513

50.) KIRCHHOFF, H. und KEPP R.K. :

" Klinische Erfahrungen mit der Pendelbestrahlung in der gynäkologischen Strahlentherapie "
Dtsch. med. Wschr. 1956, Bd. 81, S. 1535-1536

51.) KIRCHOFF, H.

Diskussionsbemerkung
Dtsch. Rö.Kongress 1967, Teil B,S. 120
Urban und Schwarzenberg

51a) " Erfahrungen und Erfolge in der Behandlung des Carcinoma colli uteri im Jahre 1936
Strahlenth. 76 (1947). S. 457

52.) KOCH, F. u. G. STAKEMANN

Referat nach dem " Year Book of Cancer 1965-66 "
Clark Cumley Chicago S. 227, 1967

53.) KÖRPER, J.

" Die Dauer der unbehandelten Krebskrankheiten "
Zschr. f. Krebsfsch. 55 (1947). S. 64

53A) KOESTER, H.

" Zirkumzision und Krebsentstehung "
Der Krebsarzt, Bd. 21 (1966), S. 385

54.) KOLBOW, H.

in F.v. MIKULICZ-RADECKI " Früherkennung und Behandlung des weiblichen Genitalcarcinoms "
S. 151-163, Ferd.Enke-Verlag, Stuttgart 1957

55.) KOLONJA, S. und SCHREINER, W.

" Drei Jahre systematische Karzinomzelldiagnostik nach PAPANICOLAOU an der I. UFK Wien "
Krebsarzt 7 (1952), S. 8

56.) KONERT, F.:

" Über die Ergebnisse der Strahlentherapie bei Kollumkarzinomrezidiven "
Inaugural-Dissertation Marburg, 1957

57.) KOTTMEIER, H.L.

" Die Therapie des Kollumkarzinoms in Schweden "
Krebsarzt 7 (1953), S. 275

58.) KOTTMEIER, H.L. :

" Die Behandlung der rezidivierenden Collumcarcinome "
Arch. Gynäk. 183 (1953). S. 494

59.) KOTTMEIER, HEYMAN

zit. nach GRAHAM (21), S. 442

60.) KRATOCHWIL, A. und E. SCHÜLLER

"Objektiver Nachweis von Beckenwandrezidiven nach Kollumkarzinom "
Geburtsh. und Frauenh. Bd. 22 (1962), S. 1413

61.) KRAUSSOLD

zit. nach JANISCH-RASKOVIC S. 395

62.) KUTTIG, H.

" 6 Jahre Erfahrung und Behandlungsergebnisse in der Telekobaltherapie "
Dtsch. Roentgenkongress, 1964, Teil B, S. 94

63.) LAHM, W.

" Beobachtungen an nachbestrahlten Kollumkarzinomen und Erfolge der Nachbestrahlung "
Strahlenth. 102, (1957), S. 446

64.) LAX, H.

" STOECKELS Lehrbuch der Gynäkologie "
Hirzel-Verlag, 1960, S. 494

65.) MACKENRODT und BRUNET :

Zit. nach KOTTMEIER (72) 1953

66.) MARTIUS, H.

" Lehrbuch der Gynäkologie "
8. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964, S.159

67.) MAYER, A.:

" Kollumkarzinom, Fortpflanzungsvorgänge und Vorbestrahlung "

Strahlenth. 92 (1953), S. 325

68.) du MESNIL de ROCHEMONT, R.:

" Lehrbuch der Strahlenheilkunde "

F. Enke-Verlag, Stuttgart 1958

69.) du MESNIL de ROCHEMONT, R. und H.-J. v. HAASE und G. HAGEMANN:

Telekobalt- oder Hochvoltbestrahlung der Uteruskrebse " Marburger Methode "

Strahlenth. 118 (1962) S. 170 ff.

70.) du MESNIL de ROCHEMONT, R., D. RINGLEB, I. SCHERER, H. SCHMITT:

" Klinische Betrachtungen zur Strahlenbehandlung des Korpuskarzinoms "

Strahlenth. 110 (1959) S. 481

71.) v. MIKULICZ-RADECKI, F.:

" Früherkennung und Behandlung des weiblichen Genitalcarcinoms "

F.-Enke-Verlag, Stuttgart 1957, S. 2-9

72.) Mittelrheinische Gesellschaft für Geburtshilfe u. Gynäkologie, 132. Tagung

Referat in Geburtshilfe und Frauenh. Bd. 26 (1966), S. 1192

73.) MÖBIUS, W.:

" Die Röntgenintensivbestrahlung in der Gynäkologie "

Strahlenth. 93 (1954), S. 73-83

74.) MÖBIUS, W. in BRAUN:

" Lehrbuch der Therapie "

Medica-Verlag Stuttgart-Zürich, S. 526 (1958)

75.) MÜHLBOCK, D.:

" Karzinogenese, Endogenese, Exogenese "

Sonderbände zur Strahlenth. Bd. 37 (1957), S. 13

76.) MÜLLER, D.:

" Karzinomrezidiv oder Bestrahlungsfolge "

Geburtshilfe u. Frauenh. Bd. 17 (1957), S. 735

77.) MURPHY, W.T. and A. SCHMITZ:

" The Results of Reirradiation in Cancer of the Cervix "

Radiologie 67 (1956), S. 378-385

78.)NAVRATIL, E. in STEITZ-AMREICH:

" Biolog. und Path. des Weibes "

Bd. IV, S. 726

79.) NEVINNY-STICKEL, H.:

" Differentialdiagnose zwischen Genitalblutungen und Carcinomblutungen "

in F.v. MIKULICZ-RADECKI (82) 1957, S. 140

80.) NICOLOV, N.:

" Über die Strahlenbehandlung der Kollumkarzinome in der Zeit von 1931 - 1946 "

Strahlenth. 91 (1953), S. 161

81.) OESER, H.:

" Strahlenbehandlung der Geschwülste "

Urban und Schwarzenberg 1954, S. 137-175

82.) PEDERSEN, E. und MAGNUS, K.:

" Cancer Registration in Norway "

Oslo Gundersen, 1959

83.) REGELE, H. und O. WAGNER:

" Karzinomrezidive und Spätrezidive "

Der Krebsarzt 21 (1966), S. 225

84.) RENNER, K.:

" Behandlungsergebnisse an der Strahlenklinik JENKNER unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse mit energiereichen Strahlen "

Deut.Röntgenkongress 1964, Teil B, S. 138

85.) REICHENMILLER, H.:

zit. nach RIES und BREITNER (86)

86.) REICHENMILLER, H. und H. DRESCHER:

" Heilung " oder " Rezidiv "

Strahlenth. 94 (1954), S. 191-202

87.) RIES, J.:

" Zum Stand der Strahlentherapie des Uteruskarzinoms "

Radiobiol. Radiother. Bd. 2 (1961), S. 191-204

88.) RIES, J. und BREITNER, J.:

" Über die Rezidive des Kollum-Karzinoms nach kombinierter Radium-Röntgen-Bestrahlung "

Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäkolog. 133 (1950), S. 297

89.) RINGLEB, Dieter:

" Behandlungsergebnisse der Uteruskarzinome in der Universitätsstrahlenklinik Marburg 1941-56 "

Strahlenth. 120 (1963), S. 357-370

90.) RUNGE, H. und ZEITZ, H.:

" Bericht über 2401 Genitalkarzinome (1935-50) "

Geburtsh. und Frauenh. Bd. 16 (1956), S. 875-890

91.) SACHS, H., H. MAASS, B. PANKA:

" Korrelation soziologischer Faktoren mit der Karzinomhäufigkeit bei Frauen in Hamburg "

Referat nach BAMBAS in Geburtshilfe und Frauenh. Bd. 26 (1966), S. 1094

92.) SCHMERMUND, H.-J., F. OBERHEUSER und H. KUTTIG in BECKER, J. und G. SCHUBERT:

" Die Supervolttherapie "

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961, S. 422

93.) SCHMÖLLING, H.:

" Spätrezidive und -metastasen nach weiblichen Genitalkarzinomen "

Arch. f. Geschwulstforsch. 5 (1953), S. 301

94.) SCHOENIG, G.:

" Die weiblichen Genitalkarzinome bei sexueller Enthaltsamkeit "

Strahlenth. 92 (1953), S. 156

95.) SCHRIMPF, H.:

" Über die Behandlung der Rezidive der Gebärmutterhalskrebse "

Zbl. Gynäk. 74 (1952), S. 93-96

96.) SCHRIMPF, H.:

" Bösartigkeit des Kollumkarzinoms in verschiedenem Lebensalter "

Arch. f. Geschwulstforsch. 5 (1953), S. 134

97.) SCHUBERT, G.:

" Moderne Gesichtspunkte bei der Behandlung des Karzinoms am Collum uteri " Deutsche med.Wochen-

98.) SCHUSTER, A.: schrift 78 (1953),S. 1005

" Die Häufigkeit multipler Karzinome "

Strahlenth. 89 (1953), S. 538

99.) SHERMAN, J.:

" A Study of Radiation Failures and the Role of Radio Resistance in the Treatment of Cancer of the Cervix "

Amer. J. Roentgenol. 85 (1961), S. 466-478

100.) SVERGEL, W.:

" Über das Schicksal der Rezidiverkrankungen der weiblichen Genitalmalignome "

Geburtshilfe und Frauenh. Bd. 21 (1961), S. 29

101) STAMM, H.:

" Allgemeine Hinweise zum Problem des Uteruskarzinoms "

Geburtshilfe und Frauenh. Bd. 24 (1964), S. 232

102.) STÜPER, P.:

" Klinische und histologische Untersuchungen über Rezidive nach Behandlung von Gebärmutterkrebsen "

Strahlenth. 98 (1955), S. 230-39

103.) THOMSEN, K.:

" Die Behandlung des Kollumkarzinom-Rezidivs mit Radiogold-Seeds "

Geburtshilfe und Frauenh. Bd. 22 (1962), S. 1116

104.) TIETZE : zitiert nach RIES und BREITNER (88)

105.) WAGNER, D.:
" Die Erfassung des rezidivierenden Oberflächenkarzinoms am Collum uteri nach konservativer Therapie"
Geburtsh. und Frauenh. 21 (1961), S. 944-961

106.) WASSERBURGER, K.:
"Zur Individualisierung der Radiumtherapie des Karzinoms der cervix uteri "
Strahlenth. 93 (1954), S. 521-527

107.) WENNEMANN, J und K.A. HÜTER:
"Zur Differenzialdiagnose zwischen parametraner Entzündung bzw. Strahlenfibrose und parametranem Rezidiv im Gefolge vom Kollumkarzinom mit Hilfe der Glukokortikoide"
Geburtsh. und Frauenh. 20 (1960),S. 925-931

108.) WENNEMANN, J. und K.A. HÜTER:
"10 Jahre Zytodiagnostik des Kollumkarzinoms; Ergebnisse und weitere Entwicklung"
Geburtshilfe und Frauenh. Bd. 26 (1966), S. 1135

109.) WILDNER, G.:
zit. nach H. HARTL (27)

110.) WINHÖFER :
zit. nach HILLEMANNS. S.36

111.) WOLFRAM, W.:
"Zur Prognose des Beckenwandrezidivs nach Gebärmutterhalskarzinom "
Strahlenth. 73 (1943), S. 131

112.) YU AI FENG und KO YING KNEI
referiert von A.K. SCHMAUSS in Arch. f. Geschw. 17 (1960), S. 166

113.) ZACHERL, H.:
"Die Behandlung der Rezidive nach Kollumkarzinom"
Krebsarzt, Wien 7 (1952), S.210

114.) ZIMMER, E.G. und K. HAENZEL:
"Cancer in Iowa "Washington 1956, zit. nach GRAHAM und mitarbeiter S. 12

115.) ZYLMANN, E.:
" Ein statistischer Beitrag zur Krebshäufigkeit "
Zeitschr. f. Krebsforsch. 5 (1952), S. 259 - 274

Lebenslauf

Am 30.11.1940 wurde ich als Sohn des Diplomkaufmannes Wilhelm Schreier und dessen Ehefrau Ursula, geborene Schlichting, in Wermigerode geboren. Dort verlebte ich bis auf wenige Jahre - wir wurden in Leipzig ausgebombt - meine Kindheit und besuchte die Volksschule. Nachdem mein Vater gefallen war, hatte meine Mutter ihren Beruf als Apothekerin wieder aufgenommen. Da mir der Besuch der Oberschule verwehrt wurde, verließ ich Mitteldeutschland im Frühjahr 1955. Ich wurde von Verwandten aufgenommen und ging zunächst auf den Aufbauzug der Volksschule Schötmar. Darauf wurde ich im Herbst 1955 in die Quarta des Mathemat.-nat. Gymnasiums der Stadt Bad Salzuflen übernommen und bestand im Februar 1962 dort das Abitur. Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstidium an der Universität in Heidelberg und wechselte nach dem Physikum am 23.7.1964 an die Universität Münster. Seit dem WS 1965/66 studierte ich an der Philipps-Universität Marburg und legte dort am 15.12.1967 das medizinische Staatsexamen ab.

Andreas Schreier

(Andreas Schreier)

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

der Universität Marburg : (1965 - 67)

Bechtelsheimer, Berendes, Bickel, Braun-Falco, Buchholz, Dittrich, Dölle, Exner, Gedigk, Heß, Heuser, Jacob, Lang, Linneweh, Löhr, Martini, du Mesnil de Rochemont, Neurath, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schrappe, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Würtele;

der Universität Münster : (1964 - 65)

Von der Esche, Gernet, Giese, Hauss, Hofmann, Isfort, Junge-Hülsing, Kluge, Loeser, Mai, Nessel, Noak, Otto, Ponsold, Reploh, Ritzerfeld, Sunder-Plaßmann;

der Universität Heidelberg : (1962 - 64)

Altmann, Duspiva, Ferner, Haxel, Hoepke, Hofmann, Kantner, Kutscher, Mayer, Reinbach, Schaefer, Schipperges, Segers, Seybold, Trautwein, Wendt, Wittig .

Dem Direktor der Universitätsstrahlenklinik Marburg, Herrn Professor Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Krankengutes danken.

Meine besondere Dankbarkeit gilt Herrn Professor Dr. med. F. Heß für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und für seine Unterstützung und Anregungen bei der Abfassung der Arbeit.